

Travail du Service de M. le Docteur Prosper Emile-Weil

---

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

**ZOLTAN OVARY**

Né le 13 avril 1907, à Cluj (Roumanie)

Ancien externe des Hôpitaux de Paris

---

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE  
DES  
ANÉMIES BENZOLIQUES  
PROFESSIONNELLES

---

*Président : M. CLERC, Professeur.*

---

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C<sup>ie</sup>, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935



Travail du Service de M. le Docteur Prosper Emile-Weil

---

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

ZOLTAN OVARY

Né le 13 avril 1907, à Cluj (Roumanie)  
Ancien externe des Hôpitaux de Paris

---

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE  
DES  
ANÉMIES BENZOLIQUES  
PROFESSIONNELLES

---

*Président : M. CLERC, Professeur.*

---

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C<sup>ie</sup>, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

# DOYEN... G. ROUSSY

## I. — PROFESSEURS

MM.

|                                                                |                    |
|----------------------------------------------------------------|--------------------|
| Anatomie .....                                                 | ROUVIERE.          |
| Physiologie .....                                              | Léon BINET.        |
| Physique médicale .....                                        | STROHL.            |
| Chimie médicale .....                                          | DESGREZ.           |
| Bactériologie .....                                            | R. DEBRÉ.          |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale .....             | BRUMPT.            |
| Pathologie et thérapeutique générales .....                    | BAUDOUIN.          |
| Pathologie chirurgicale .....                                  | CHEVASSU.          |
| Anatomie pathologique .....                                    | ROUSSY.            |
| Histologie .....                                               | CHAMPY.            |
| Pharmacologie et matière médicale .....                        | TIFFENEAU.         |
| Thérapeutique .....                                            | HARVIER.           |
| Hygiène et médecine préventive .....                           | TANON.             |
| Médecine légale .....                                          | BALTHAZARD.        |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie .....               | LAIGNEL-LAVASTINE. |
| Pathologie expérimentale et comparée .....                     | FIESSINGER.        |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie .....                 | Maurice VILLARET.  |
| Clinique médicale .....                                        | LOËPER.            |
|                                                                | CARNOT.            |
|                                                                | CLERC.             |
|                                                                | Marcel LABBÉ.      |
| Hygiène et clinique de la première enfance .....               | LEREBoullet.       |
| Clinique des maladies des enfants .....                        | NOBÉCOURT.         |
| Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale. | H. CLAUDE.         |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques .....          | GOUGEROT.          |
| Clinique des maladies du système nerveux .....                 | GUILLAIN.          |
| Clinique des maladies infectieuses .....                       | LEMIERRE.          |
| Clinique chirurgicale .....                                    | CUNÉO.             |
|                                                                | GOSSET.            |
|                                                                | GRÉGOIRE.          |
|                                                                | LENORMANT.         |
| Clinique ophtalmologique .....                                 | TERRIEN.           |
| Clinique urologique .....                                      | MARION.            |
| Clinique d'accouchements .....                                 | BRINDEAU.          |
|                                                                | COUVELAIRE.        |
|                                                                | JEANNIN.           |
| Clinique gynécologique .....                                   | PROUST.            |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie .....            | OMBRÉDANNE.        |
| Clinique thérapeutique médicale .....                          | RATHERY.           |
| Clinique oto-rhino-laryngologique .....                        | LEMAITRE.          |
| Clinique thérapeutique chirurgicale .....                      | Pierre DUVAL.      |
| Clinique propédeutique .....                                   | SERGENT.           |
| Clinique de la tuberculose .....                               | BEZANÇON.          |
| Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte .....           | MATHIEU.           |
|                                                                | HOVELACQUE.        |
|                                                                | MULON.             |
| Professeurs sans chaire .....                                  | OLIVIER.           |
|                                                                | VERNE.             |
|                                                                | MOCQUOT.           |



## II. — AGREGÉS EN EXERCICE

### MM.

BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.  
 BERNARD (E.). Pathologie médicale.  
 BOULIN ..... Pathologie médicale.  
 BULLIARD .... Histologie.  
 CATHALA ..... Pathologie médicale.  
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.  
 DOGNON ..... Physique.  
 FEY ..... Urologie.  
 GALLIARD .... Parasitologie.  
 GASTINEL ..... Bactériologie.  
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie  
 chirurgicale.  
 GAYET ..... Physiologie.  
 GIROUD ..... Histologie.  
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.  
 HALPHEN ..... Oto-rhino-laryngologie.  
 HAZARD ..... Pharmacologie.  
 HUGUENIN .... Anatomie pathologique.  
 JOANNON ..... Hygiène.  
 LABBÉ (Henri).. Chimie biologique.  
 LACOMME ..... Obstétrique.

### MM.

LANTUÉJOUL .. Obstétrique.  
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.  
 LEMAIRE ..... Pathologie expérimentale.  
 LEVEUF ..... Pathologie chirurgicale.  
 M<sup>lle</sup> J. LÉVY ... Pharmacologie.  
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.  
 MOREAU ..... Pathologie médicale.  
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.  
 MOUQUIN ..... Pathologie médicale.  
 OBERLING .... Anatomie pathologique.  
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.  
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.  
 PORTES ..... Obstétrique.  
 RICHEL ..... Physiologie.  
 SANNIÉ ..... Chimie biologique.  
 SÈNEQUE ..... Pathologie chirurgicale.  
 TROISIÈRE ..... Pathologie expérimentale.  
 TURPIN ..... Pathologie médicale.  
 VIGNES ..... Obstétrique.  
 WILMOTH ..... Pathologie chirurgicale  
 Justin BESANÇON.. Hydrologie.

## III. — AGREGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

### POUR LE SERVICE DES EXAMENS

### MM.

ALGLAVE ..... Pathologie chirurgicale.  
 BUSQUET ..... Pharmacologie.  
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

### MM.

LEROUX ..... Anatomie pathologique  
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.  
 ZIMMERN ..... Physique.

# IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

## A TITRE PERMANENT

| MM.           |                        | MM.          |                        |
|---------------|------------------------|--------------|------------------------|
| ABRAMI.       | Clinique médicale.     | BASSET.      | Clinique chirurgicale. |
| ALAJOUANINE.  |                        | BROCQ.       |                        |
| AUBERTIN.     |                        | CADENAT.     |                        |
| BRULÉ.        |                        | GATELLIER.   |                        |
| CHABROL.      |                        | HEITZ-BOYER. |                        |
| CHIRAY.       |                        | MOURE.       |                        |
| DONZELOT.     |                        | QUÉNU.       |                        |
| DUVOIR.       |                        | SCHWARTZ.    |                        |
| HARVIER.      |                        | VELTER.      |                        |
| LIAN.         |                        |              |                        |
| VALLERY-RADOT |                        |              |                        |
| (Pasteur).    |                        |              |                        |
| SÉZARY.       |                        |              |                        |
| MM.           |                        |              |                        |
| ÉCALLE        | Clinique obstétricale. |              |                        |
| GUÉNIOT.      |                        |              |                        |
| LE LORIER.    |                        |              |                        |
| LEVY-SOLAL.   |                        |              |                        |
| METZGER.      |                        |              |                        |

## V. — CHARGÉS DE COURS

| MM.                       |                      |
|---------------------------|----------------------|
| CHAILLEY-BERT, agrégé ... | Éducation physique.  |
| LEDOUX-LEBARD .....       | Radiologie clinique. |
| WEIL-HALLÉ .....          | Puériculture.        |
| FREY.....                 | Stomatologie         |

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PÈRES

ZSIGMOND DE PURJESZ

Professeur de Clinique Médicale à l'Université de Kolozsvár

CLÉMENT OVARY

Professeur à l'Université de Kolozsvár  
Membre de l'Académie des sciences de Hongrie

A MA GRAND'MÈRE

A MA MÈRE

A MON PÈRE

A MA SOEUR

A MON ONCLE ADALBERT DE PURJESZ

Médecin-chef de l'Hôpital de Békés-Gyula

A MON COUSIN BÉLA PURJESZ

Professeur de Clinique Médicale à l'Université de Szeged

AU PROFESSEUR A. ELFER

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR A. CLERC

Professeur de Clinique Médicale  
à la Faculté de Médecine de Paris  
Médecin de l'Hôpital de la Pitié

*Qui a bien voulu accepter la présidence  
de cette thèse.*

*Hommage respectueux et reconnaissant.*

A MON MAÎTRE

M. LE DOCTEUR PROSPER-ÉMILE WEIL

Médecin de l'Hôpital Tenon

*Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse et  
m'a guidé dans ce travail.*

*Témoignage de ma vive reconnaissance  
et de mon profond dévouement.*

A MON MAITRE

M. LE DOCTEUR EDOUARD RIST

Médecin de l'Hôpital Laënnec  
Membre de l'Académie de Médecine

*Témoignage de mon inaltérable reconnaissance et de mon admiration.*

A MON MAITRE

M. LE DOCTEUR CHARLES LAUBRY

Médecin de l'Hôpital Broussais  
Membre de l'Académie de Médecine

*En hommage de ma reconnaissance, de mon grand dévouement et de ma respectueuse affection.*

A MON MAITRE

M. LE DOCTEUR ROBERT DEBRÉ

Professeur de Bactériologie à la Faculté de Médecine de Paris  
Membre de l'Académie de Médecine

*En hommage de ma gratitude et de mon profond respect.*

A MON MAITRE

M. LE DOCTEUR H. MONDOR

Chirurgien des Hôpitaux  
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris

*Témoignage de ma respectueuse reconnaissance.*

A MON MAITRE

M. LE DOCTEUR JEAN TROISIER

Médecin de l'Hôpital Beaujon  
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris

*Hommage respectueux et dévoué.*

A MON MAITRE

M. LE DOCTEUR LEMAIRE

Médecin des Hôpitaux  
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris

*En témoignage de ma reconnaissance et  
de mon amitié.*

A M. LE DOCTEUR DANIEL ROUTIER

Assistant de cardiologie à l'Hôpital Broussais

*En témoignage de ma profonde gratitude.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

ET DANS LES LABORATOIRES :

A M. LE PROFESSEUR F. WIDAL (*in memoriam*)

Membre de l'Institut

A M. LE PROFESSEUR PIERRE DELBET

Membre de l'Académie de Médecine

A M. LE PROFESSEUR ACHARD

Membre de l'Institut et de l'Académie de Médecine

A M. LE PROFESSEUR LEMIERRE

Membre de l'Académie de Médecine

A M. LE DOCTEUR BARIÉTY

Médecin des Hôpitaux

A MM. LES DOCTEURS ROLLAND, BRISSAUD,  
HIRSCHBERG, BONNET, BROCA

A MADEMOISELLE PETOT

A MES CAMARADES

MADAME LE DOCTEUR SUZANNE A. PERLÈS

Chef de laboratoire à l'Hôpital Tenon

M. LE DOCTEUR PIERRE HABREKORN

*Témoignage de ma reconnaissance et  
de mon affectueuse amitié.*

MEIS ET AMICIS



# CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ANÉMIES BENZOLIQUES PROFESSIONNELLES

---

## Introduction

---

La fréquence croissante des hémopathies benzoliques est facilement explicable par le développement toujours plus grand de l'industrie des substances dont les corps benzéniques sont les solvants les meilleurs et les plus économiques.

Ces corps benzéniques sont éminemment leuco- et myélotoxiques et déterminent habituellement des lésions aplasiques, exceptionnellement des lésions hyperplasiques.

Dans ce travail, nous nous sommes occupé plus particulièrement des syndromes benzéniques anémiques et de leur diagnostic précoce.

### PLAN DE DIVISION DU TRAVAIL

- I. — Aperçu chimique et historique.
- II. — Recherches expérimentales.
- III. — Etude des différents syndromes cliniques :
  - 1° Syndromes anémiques :
    - a) bénins,
    - b) graves.

2° Syndromes purpuriques :

a) bénins,

b) graves.

3° Syndrome agranulocytaire et leucopénique.

4° Syndromes leucémiques.

IV. — Observations personnelles et résumé de celles-ci.

V. — Diagnostic.

VI. — Pronostic.

VII. — Physiologie pathologique.

VIII. — Susceptibilité individuelle.

IX. — Prophylaxie.

X. — Traitement.

XI. — Conclusions.

---

## Notions chimiques. Historique.

---

Le benzène est le plus simple des carbures cycliques aromatiques à 6 atomes de carbone et répond à la formule de  $C^6H^6$ . Il est extrait des parties légères des goudrons de houille. Sa densité à 0° (centigrade) est 0,899. Il se solidifie à 5°43 en octaèdres orthorhombiques, bout à 80°5 et émet des vapeurs trois fois plus lourdes que l'air (Feil). Il est insoluble dans l'eau, mais soluble dans l'alcool, l'éther, l'acétone et dissout l'iode, le soufre, le phosphore, le camphre, les corps gras et le caoutchouc.

Il ne faut pas confondre ce corps chimiquement défini avec le benzol et la benzine.

Le *benzol*, résultant de la distillation de la houille, est un *mélange* de carbures cycliques (benzène et ses homologues supérieurs : méthyl-, diméthyl-, triméthyl-benzène ; naphtaline ; phénols ; crésols ; pyrrol, aniline). Ce corps contient aussi une petite quantité de sulfure de carbone et de tiophène. Sa composition est variable, ainsi que sa teneur en benzène.

La *benzine* (nom qui dans les pays de langue allemande et en Russie est synonyme de benzène) provient de la distillation des pétroles à une température comprise entre 45° et 150° ; elle est formée par un mélange de carbures cycliques et surtout acycliques et contient relativement peu de benzène.

La toxicité de ces corps est bien établie.

Nous ne parlerons pas de l'intoxication aiguë, qui détermine surtout des troubles nerveux, parfois mortels, mais seulement de l'intoxication chronique et en particulier de l'action toxique des corps benzéniques sur le sang et les organes hématopoïétiques.

Lewin, Chassevant et Garnier, Lehmann, Proust, Dujardin-Beaumetz, Pabst et Neumann (cités par Duvoir) ont attribué les phénomènes toxiques aux impuretés. Il est aujourd'hui admis (surtout depuis les travaux de Kohn-Abrest, de Bordas, de Launoy et Lévy-Brühl) que l'action nocive de ces corps est due au benzène.

Le benzène, le benzol, la benzine peuvent engendrer des troubles, mais dans ces trois corps c'est toujours le *benzène* qu'il faut incriminer.

L'action toxique du benzène a été signalée pour la première fois par Perrin en 1861, puis par Benech (1878), Reynal (1878) et Gababda (thèse de Paris (1879), mais ils n'envisageaient que l'intoxication aiguë. Quinquaud, lors d'une communication de Guyot à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, en 1879, fut le premier à signaler son action nocive sur le sang (anémie). Mais Santesson, de Stockholm —

au congrès de Moscou en 1897 — fut le premier à décrire les troubles sanguins. Il rapporta 9 cas de purpuras hémorragiques avec anémie, dont 4 mortels. La même année, quelques mois plus tard, Le Noir et Claude rapportent un cas mortel de purpura hémorragique avec anémie aiguë d'origine benzoïque. En 1909, à Baltimore, plusieurs cas ont été observés dans le service de Barker et publiés par Selling en 1910 qui, dès cette époque, attire l'attention sur la leucopénie, la neutropénie et la thrombopénie et montre l'action nocive du benzène, tant sur les éléments figurés du sang que sur les organes hématopoïétiques.

---



## II

### Recherches expérimentales.

---

Comme nous l'avons signalé plus haut, c'est le benzène qu'il faut incriminer dans la genèse des hémopathies benzoliques.

D'ailleurs la plupart des auteurs ont utilisé dans leurs expériences le benzène chimiquement pur.

## I

*Voies d'introduction.* — La plupart des expérimentateurs ont pratiqué des injections sous-cutanées répétées, cette voie d'introduction, comme l'a montré Hultgren est la plus active; mais les autres voies d'introduction : stomachique, rectale, pulmonaire (inhalation) donnent des résultats comparables.

## II

*Les animaux d'expérience* ont été le lapin, le cobaye, et plus rarement le chien, le rat et la souris blanche, les gallinacés.

Policard et Bernheim, Müller, Wallbach ont insisté

sur le choix de l'animal. Certaines races de lapin ne montrent pas de modifications sanguines (Müller). La souris blanche et la poule ne réagissent pas par une leucopénie (Wallbach). Le rat blanc, après une courte phase de leucopénie, présente une leucocytose importante (Policard et Bernheim). Mais même avec des animaux très sensibles au benzène, les résultats ont été fort différents suivant la dose et la durée de l'intoxication.

### III

*Les résultats.* — Nous étudierons les résultats sur les globules rouges, les leucocytes, les plaquettes et sur quelques modifications du sérum.

---

## A

### **Action sur les globules rouges**

---

Langlois et Desbouis en 1907 constatent une polyglobulie intense et passagère (intoxication par les vapeurs du benzol).

Launay et Lévy-Brühl, en 1920, obtiennent les mêmes résultats.

Bianchi, en 1914 et 1915, ne constate pas de modifications du côté des hématies.

Par contre Santesson (1897), Sabrazès, Muratet et Pajaud (1907), Selling (1911), Hurwitz et Drinkler (1915), Masatoshi Tatara (1923), Hultgren (1926), Borgomano (1929) obtiennent une diminution des érythrocytes.

*En somme, l'action sur la série rouge n'est pas toujours la même et, comme l'a remarqué Israël (1934), avec des petites doses on obtient une polyglobulie, alors qu'avec des doses plus fortes et une intoxication plus longue le chiffre des globules rouges diminue.*

---

### **Action sur les leucocytes**

---

Sohn (1913), Pappenheim en 1913 ont nié l'action leucotoxique du benzène.

Borgomano (1929) *avec des doses très faibles* a obtenu chez le cobaye une leucocytose.

Lignac (1928) a réalisé chez la souris blanche *avec des doses très faibles* (0 cmc. 0001, une fois par semaine en injection sous-cutanée) de véritables états leucémiques.

---

*Tous les autres expérimentateurs, utilisant des doses plus élevées (p. exemple de 50 cgr. à 1 gr.), ont montré l'action éminemment leucotoxique du benzène.*

Sabrazès, Muratet et Pajaud ont obtenu déjà en 1907 une leucopénie avec hypogranulocytose.

Les recherches de Selling (1911) ont nettement montré le rôle du benzène dans la leucopénie.

*« Le benzol est un agent leucotoxique actif, il détruit les globules blancs du sang circulant et les cellules parenchymateuses des organes hématopoïétiques ; les leucocytes*

*polynucléaires sont plus touchés que les lymphocytes »* (Selling).

Ces travaux ont conduit De Korányi, en 1912, à appliquer le benzène dans le traitement des leucémies de l'homme. C'est ainsi qu'ont été réalisées de véritables expériences sur l'homme leucémique. La baisse des leucocytes a été souvent considérable avec ce médicament.

De Korányi et Királyffy en 1913 et plus tard, Vaquez, puis Pittaluga et Suarez, l'ont essayé dans le traitement des polyglobulies.

Mais cette méthode n'est pas exempte d'inconvénients et de dangers.

Il existe, en dehors des cas d'intolérance gastrique et des cas d'insuccès où la baisse leucocytaire ne se produit pas (Babonneix, Királyffy, Sohn), des complications graves :

- 1<sup>o</sup> la transformation aiguë (Sabrazès 1932), et
- 2<sup>o</sup> un syndrome hémorragique mortel avec leucopénie et anémie aiguë (Királyffy, Muhlmann, Neumann).

\*  
\* \* \*

Les résultats de Selling ont été confirmés par de nombreux auteurs. Signalons seulement pour mémoire : Pappenheim (1914) (leucocytose avec des doses faibles, leucopénie avec doses fortes), Bianchi (1914 et 1915), Camps et Baumgartner (1915), Neumann (1915), Launoy et Lévy-Brühl (1920),

Brandino (1922), Batchelar (1922), Policard et Bernheim (1924), Hultgren (1926), (dans un cas il a trouvé une aleucie vraie : absence de leucocytes dans le sang périphérique), Léo Lira (1927) (il constate la leucopénie chez les animaux dératés), Orzechowski (1929), Woronow (1929) (il note une leucocytose passagère et inconstante, vue d'ailleurs par Selling en 1911 déjà), Bonanno (1931), Müller (1931), Wallbach (1932), Israël (1934).

Ces mêmes résultats ont été trouvés avec quelques variations par :

1<sup>o</sup> Weiskotten et ses collaborateurs dans une série de travaux (1915, 1916, 1917, 1919, 1920).

Ils constatent également la leucopénie globale, portant surtout sur les éléments granuleux, mais avec une augmentation de nombre passagère de ces derniers, réalisant un aspect diphasique de la courbe du nombre leucocytaire ;

2<sup>o</sup> Mauriac et Galiacy (1923).

Ils constatent :

avec des doses faibles : absence de toute modification ;

avec des doses fortes : leucopénie, portant surtout sur les éléments granuleux ;

avec des doses moyennes et lentement progressives : une hypogranulocytose sans leucopénie ;

3<sup>o</sup> Silbelberg (1927) qui constate l'apparition de

polynucléaires à granulations basophiles, puis leur disparition, conduisant à l'agranulocytose.

---

*Le seul auteur* qui trouve tout en constatant une leucopénie des résultats différents avec des doses relativement élevées (75 cgr. par injection et 75 cgr. par ingestion) est Masatoshi Tatara (1923). Il observe parfois une leucocytose passagère, mais pour l'action élective du benzène sur la variété des leucocytes il est en désaccord avec la plupart des auteurs. Pour lui, les lymphocytes sont plus touchés que les autres globules blancs, d'autre part les polynucléaires sont plus touchés que les myéloblastes, ces derniers étant les plus résistants de la série blanche.

\*  
\*   \*  
\*

La leucocytose infectieuse chez les animaux a été également étudiée, mais les résultats sont loin d'être concordants.

Hektoen (1916), Müller (1931), Wallbach (1932) (ce dernier n'a étudié que l'infection due aux colibacilles) constatent l'absence de l'*hyper-leucocytose infectieuse*.

*Par contre*, Weiskotten (1920) a trouvé dans 4 cas d'infections spontanées une hyper-leucocytose nette.

Enfin, Israël (1934), par l'infection staphylococcique surajoutée de 4 lapins, a obtenu dans 1 cas une hyper-leucocytose, dans 2 cas une aleucie vraie (absence de leucocytes dans le sang circulant).

*En résumé, il semble que l'infection puisse dans quelques cas et d'une façon inconstante déclencher une hyper-leucocytose.*

---

Enfin, l'activité leucocytaire (phagocytose) a été étudiée par :

White et Gamon (1911) (dans la tuberculose) ; Winternitz et Hinschfelden (1913) dans la pneumonie expérimentale du lapin) ; Hektoen (1918).

Ils l'ont trouvée diminuée.

---

## C

### Action sur les hémato blasts.

---

Les plaquettes subissent également dans l'intoxication benzénique des variations importantes que Duke, en 1913, a notées le premier.

Il a constaté une augmentation passagère suivie d'une baisse importante des hémato blasts.

Israël (1934) a trouvé des résultats identiques.

Avec quelques modifications légères, les résultats de Duke ont été retrouvés par :

Hultgren (1926) (il signale une hyperplaquettose passagère et inconstante qui précède et suivrait la baisse; Bianchi (1915) et Müller (1931) (ne constatent pas la phase d'hyperplaquettose).

*En somme, la phase importante est l'abaissement du nombre des plaquettes, que la plupart des auteurs retrouvent.*

Tatara est le seul qui trouve des résultats contraires ; il signale une grande résistance des mégacaryocytes au benzène, qui seraient moins touchés que les autres éléments de la moelle osseuse.

---

## D

### **Recherches sur le sérum des animaux intoxiqués.**

---

#### **a**

*La production des anticorps (lysines, précipitines) a été étudiée par Rusk (1914), Hektoen (1916), Simonds et Jones, Bickert (1931).*

*Ils sont unanimes à constater la production moins rapide et moins marquée d'anticorps.*

White et Gamon (1911), Winternitz et Hinschfelden (1913) Camp et Baumgartner (1915), Weiskotten et ses collaborateurs, ont montré la diminution de la résistance des animaux aux infections, en rapport avec la production moins marquée des anticorps et la diminution de l'activité leucocytaire.

#### **b**

Dazzi (1921) a constaté l'existence d'une leucolysine dans le sérum des animaux intoxiqués, qui persiste très longtemps après l'intoxication des animaux.

#### **c**

Müller a étudié le *temps de saignement* et le *temps de coagulation* ; il n'a pas trouvé de modifications, même avec une thrombopénie très marquée.

a

Tatara (1923) note une *lipémie* augmentée ; par contre, Schustrowa et Salistowskaja auraient trouvé une diminution des lipides sanguins et globulaires et une hypocholestérolémie.

---

Avant de terminer l'étude de l'expérimentation, nous donnons les conclusions de Selling sur les autopsies pratiquées chez des animaux intoxiqués, sacrifiés ou morts (traduites par Delarue, thèse).

« 1° Le tissu myéloïde est plus altéré que le tissu lymphoïde ;

« 2° Le tissu érythroblastique de la moelle osseuse est détruit, mais les érythrocytes circulant sont relativement peu atteints ;

« 3° Par des injections répétées du benzol, le tissu myéloïde et le tissu lymphoïde peuvent devenir complètement aplastiques ;

« 4° Mais, si l'on cesse les injections au moment où les organes sont devenus presque complètement aplastiques, la régénération commence presque spontanément trois ou quatre jours après, et en 10 à 20 jours les organes sont complètement régénérés. »

Ces constatations sont confirmées par tous les expérimentateurs.

L'absence de mégacaryocytes est une autre caractéristique importante. Ils disparaissent en même temps (sauf pour Tatara) que le tissu myéloïde (Müller, 1931).

Ajoutons à cette aplasie de la moelle osseuse spon-

gieuse et tibiale, la dégénérescence graisseuse (Fontana, 1921 ; Faure-Beaulieu et Lévy-Brühl, 1924).

Pour Sabrazès (1932) la dégénérescence est plus marquée que n'avait dit Selling, en tout cas la sidération peut être profonde et la régénération telle que l'a décrite Selling peut n'apparaître qu'après un temps relativement long.

Les ganglions lymphatiques peuvent être également atteints ; Tatara en particulier a noté une dégénérescence importante du tissu lymphoïde.

En résumé :

*Avec des doses très faibles, on peut obtenir une action excitante sur les organes hématopoïétiques (surtout chez certaines races d'animaux).*

*Avec des doses plus fortes et progressives, on obtient des lésions destructives qui portent essentiellement sur :*

- 1° La lignée blanche et surtout sur les éléments granuleux (pour la plupart des auteurs) ;*
  - 2° Les mégacaryocytes ;*
  - 3° Un peu moins sur la lignée rouge.*
-



### III

## **Les syndromes sanguins morbides d'origine benzénique dans la clinique humaine.**

---

La loi du 1<sup>er</sup> janvier 1931 rattache les intoxications benzéniques aux accidents professionnels et reconnaît les professions suivantes capables de déterminer des accidents :

« 1<sup>o</sup> La production de benzol par distillation du charbon et du goudron et son utilisation ;

« 2<sup>o</sup> La rectification de la benzine ( $C^6H^6$ ) ;

« 3<sup>o</sup> L'extraction des corps gras. Le dégraissage des os, des peaux d'oies. La fabrication des matières colorantes. La teinturerie. Préparation des plumes. Fabrication des tissus, vêtements, chaussures, chapeaux caoutchoutés à l'aide de benzine. »

Nous pourrions ajouter certains travaux chimiques (essorage de pyramidon par exemple).

Et, comme nous l'avons vu plus haut, des accidents graves peuvent être déterminés par l'emploi thérapeutique du benzène pour les leucémies, la polyglobulie.

I

*La durée de séjour dans une atmosphère chargée de vapeurs de benzène capable d'amener des accidents est extrêmement variable :*

Plusieurs années de tolérance ne sont pas rares : 35 ans chez un homme, dans un cas observé par Schneider ; 12 ans chez une femme, dans un cas observé par Faure-Beaulieu et Lévy-Brühl. Habituellement, il faut plusieurs mois pour déclencher des accidents (Israël, Dumas) ; cependant des cas mortels ont été observés après un délai de 2 mois (Julien et Bonn, Flandin et Roberti), 2 mois et demi (Dumas) ; après un travail discontinu : 1 jour par semaine (Brochen). Newton a signalé des modifications sanguines après un délai de 15 jours.

II

Les examens faits en vue d'analyser l'atmosphère des ateliers ont montré dans un cas de Legge un pourcentage très bas de vapeurs de benzène, 3 pour 100.000. On trouve habituellement 1 ‰ de benzène (Dumas).

III

Nous voulons insister sur un autre fait important :  
*L'apparition souvent retardée des accidents graves :*

Les malades, soustraits à l'action nocive du benzène, même lors de l'apparition des premiers symp-

tômes (ce qui semble constituer au point de vue clinique le début de l'affection) peuvent ne pas éviter des accidents graves.

Un exemple frappant nous est donné par l'observation n° 2 de la thèse de Dumas. La malade, alertée par des accidents d'intoxication benzolique qui se sont produits dans l'atelier, quitte son travail dès l'apparition d'un premier symptôme suspect (quelques pétéchies) et se fait hospitaliser. Malgré la cessation complète de tout travail avec le benzol, elle présente trois semaines après des accidents hémorragiques de plus en plus graves qui entraînent la mort.

*En résumé, comme nous l'avons vu plus haut, le benzène est un poison du sang et des organes hématopoïétiques, qu'il peut toucher soit d'une façon globale, soit d'une façon dissociée.*

Avec P. Emile-Weil, nous pouvons classer ces syndromes en :

- 1° Syndromes anémiques ;
- 2° Syndromes purpuriques et hémorragiques ;
- 3° Syndromes leucémiques.

## Anémies benzoliques.

---

### a) FORMES LÉGÈRES.

Une anémie légère peut se rencontrer chez les ouvriers qui manipulent le benzol. C'est donc par l'examen systématique des ouvriers qu'on peut voir des formes légères.

Plusieurs enquêtes ont été faites dans les ateliers où les employés manipulent le benzol.

Glaser, en 1911, a déjà noté l'anémie des employés.

Heim et Agasse-Lafont, en 1911, notent « une éosinophilie précoce, modérée, stationnaire, presque constante, d'ailleurs momentanée ».

Newton, en 1920, a observé une anémie latente cliniquement et sans signes fonctionnels, avec leucopénie, chez des hommes exposés aux vapeurs de benzol pendant 15 jours seulement.

Calamita (1921) note l'anémie avec leucopénie, mononucléose et éosinophilie.

Chambovet (1922) a observé :

- 1° l'abaissement des globules rouges et de l'hémoglobine, avec leucopénie et mononucléose relative (neutropénie) ;

- 2° la présence d'une éosinophilie modérée ;
- 3° et d'une façon inconstante des cellules jeunes (myélocytes, une fois : normoblaste).

Il note également un liseré bleuâtre des gencives.

D'après lui, ces troubles sanguins peuvent être absolument latents, mais souvent associés :

- à une tendance aux hémorragies ;
- à des troubles digestifs (gastralgies, brûlures épigastriques) ;
- et à des troubles nerveux (paresthésies, irritabilité).

Heim, Agasse-Lafont et Feil (1924) ont trouvé une modification fréquente de la formule sanguine chez les hommes en apparence bien portants :

- dans 33 % des cas, polynucléose ;
- dans 17 % des cas, mononucléose ;
- dans 33 % des cas, éosinophilie.

Teleky et Weiner (1924) constatent une anémie légère, hypochrome, avec anisocytose et apparition inconstante de normoblastes dans le sang périphérique.

Brocher (1929), dans une enquête très minutieuse chez les ouvriers en apparence bien portants, observe rarement l'anémie ainsi que la thrombopénie ; il note l'existence inconstante de l'éosinophilie et de la leucopénie ; mais insiste sur la grande fréquence de la mononucléose, qu'il considère comme le premier signe de l'atteinte sanguine.

P. Emile-Weil et Lehmann (1933) ont observé un cas d'anémie hyperchrome latente légère avec leucopénie (voir observation N° 3).

Heim de Balzac et Agasse-Lafont (1933), lors d'une enquête très poussée, ont trouvé :

- l'anémie avec anisocytose dans 50 % ;
- l'éosinophilie dans 30 % (4 à 8 éosinophiles) ;
- la mononucléose dans 30 % des cas.

Dumas (1934) a observé un cas d'anémie légère hypochrome avec leucopénie, neutropénie et éosinophilie. Ce cas pourra d'ailleurs être classé dans le chapitre du syndrome purpurique, car un purpura léger a apparu dans la suite (obs. N° IX de la thèse de Dumas).

En résumé :

*Il existe une forme légère de l'anémie benzénique, caractérisée par :*

- 1° l'anémie (parfois hyperchrome) avec anisocytose ;
- 2° la leucopénie fréquente avec mononucléose et l'éosinophilie ;
- 3° la présence de cellules jeunes parfois, dans le sang périphérique (myélocytes, normoblaste).

Cette anémie peut être absolument latente ou bien être révélée par : une tendance aux hémorragies,

des troubles de l'état général (fatigabilité),  
des troubles digestifs et nerveux.

---

b) FORMES GRAVES.

Il existe habituellement, au cours des purpuras benzéniques, une anémie grave, mais la forme isolée, sans purpura et sans tendances hémorragiques, est rare. Dans ce chapitre, nous réunissons ces formes isolées de l'anémie benzénique.

Delarue (1920) a observé le cas d'un homme de 30 ans qui, après 2 ans de manipulation de benzol, a été pris progressivement mais rapidement de fatigue, d'anorexie, de pâleur intense. Cet état s'est compliqué, pendant les jours qui ont précédé son hospitalisation, d'une ulcération amygdalienne avec température à 38°.

Il présentait : une anémie grave (G. R. : 1.530.000) isochrome (V. G. : 1) avec leucopénie (2.100), neutropénie (30 % de polynucléaires) et abondance relative de cellules jeunes (6 % érythroblastes et 0,5 % de myélocytes).

Son état s'est amélioré spontanément, mais lentement.

Schneider (1930) rapporte le cas d'un homme de 59 ans qui a travaillé avec du benzol pendant 35 ans et qui a présenté une anémie grave sans tendances hémorragiques, annoncée par des troubles de l'état général. Il faut signaler cependant l'apparition d'un purpura léger et tardif. Cette forme a été caractérisée hématologiquement par : l'anémie (G. R. : 2.200.000) très légèrement hyperchrome (V. G. : 1,01) avec leucopénie (4.640), neutropénie (42 % de polys neutrophiles), légère thrombopénie (114.000) et par la pré-

sence de cellules jeunes (8 % de myélocytes et quelques érythroblastes).

Le fils de cet homme, âgé de 30 ans, après un an de travail dans le même atelier, a présenté un syndrome analogue, mais avec purpura léger dès le début des troubles.

P. Emile-Weil et Lehman (1933) ont décrit une anémie hyperchrome benzénique sans manifestations hémorragiques (ce cas est le sujet de notre observation n° 1).

P. E.-Weil et Benzaquen (1935) ont rapporté une anémie hyperchrome hypoplastique avec leucopénie, neutropénie, éosinophilie et thrombopénie associée à une tendance hémorragique et purpura atténués (ce cas est le sujet de notre observation n° 5).

Achard est le seul auteur qui a rapporté un cas d'anémie benzolique mortelle chez une jeune femme. Cette anémie a été associée à une tendance hémorragique légère et caractérisée au point de vue sanguin par le nombre extraordinairement bas des globules rouges (286.000), avec thrombopénie (29.000), leucopénie (4.950) et neutropénie (50 %) sans éosinophilie (1 %).

L'autopsie a permis de constater les lésions dégénératives de la moelle osseuse.

*En résumé, il existe des formes graves d'anémie benzénique qui sont caractérisées par des troubles de l'état général, et au point de vue sanguin par l'anémie grave, habituellement hyperchrome, par la leucopénie, la neutropénie, la thrombopénie, et d'une façon inconstante par l'éosinophilie et les cellules jeunes (érythroblastes).*

## Syndrome purpurique.

---

« Si l'on met au premier plan de la scène clinique non plus l'anémie, mais la tendance hémorragique, on s'aperçoit que le benzol suscite des purpuras présentant toutes les formes possibles, suivant les localisations, le nombre et l'importance des hémorragies » (P. Emile-Weil).

### a) FORMES LÉGÈRES.

On peut observer des formes légères. Elles ont été signalées par Chamboret (1922), par Téléký et Weiner (1924), Dumas (1934) et Israël (1934) et sont caractérisées par :

- 1<sup>o</sup> quelques troubles inconstants de l'état général :  
fatigue, amaigrissement, céphalées ;
- 2<sup>o</sup> tendance hémorragique : épistaxis, gingivorragies qui suivent le brossage des dents, ménorragies, métrorragies ;
- 3<sup>o</sup> ecchymoses faciles, parfois spontanées, apparition de quelques pétéchies ;

4<sup>o</sup> au point de vue sanguin enfin par :

l'anémie légère, fréquente, mais non constante, avec leucopénie, mononucléose relative, thrombopénie, et parfois éosinophilie.

Comme nous l'avons signalé plus haut, il existe tous les intermédiaires entre les formes légères du syndrome anémique et ces formes légères du syndrome purpurique.

De plus, cette forme légère du purpura benzénique est souvent le syndrome prémonitoire du purpura grave.

---

#### b) FORMES GRAVES.

Les formes graves, appelées aussi aleucies hémorragiques benzéniques (Frank), constituent les aspects habituels de l'intoxication benzolique (P. Emile-Weil).

Les observations de Santesson, de Le Noir et Claude, de Selling, pour ne citer que les premières, ont trait à des purpuras benzéniques graves.

Comme nous l'avons dit plus haut, le début de ce syndrome grave est habituellement précédé par une période de fatigue, d'asthénie avec céphalées, et souvent il existe déjà une certaine tendance hémorragique. La connaissance de ces symptômes prémonitoires est très importante, car la cessation immédiate du travail et le repos peuvent, dans certains cas, faire avorter les manifestations graves.

Mais il existe des observations où l'arrêt immédiat du travail lors des premiers symptômes cliniques n'a pas empêché un syndrome purpurique mortel d'éclater trois semaines après (G. Dumas).

Cette forme grave se présente sous l'aspect :

- 1<sup>o</sup> d'un syndrome hémorragique avec purpura à pétéchies, ecchymoses, hémorragie des muqueuses (gingivorragies avec état scorbutique des gencives, épistaxis, métrorragies, plus rarement d'autres hémorragies : rétinienes, pharyngées, hémoptysies, etc). ;
- 2<sup>o</sup> et d'une anémie grave : pâleur extrême des téguments et des muqueuses, fatigue intense, dyspnée, tachycardie, souffles cardio-vasculaires, fièvre élevée.

Enfin, d'un syndrome d'ictère hémolytique quelquefois (Oettinger).

Signalons que, dans un cas publié par Faure-Beaulieu et Lévy-Brühl, il y avait association de troubles nerveux analogues à ceux de certaines formes neuro-anémiques de la maladie de Biermer (syndrome des fibres radiculaires longues des cordons postérieurs).

A l'examen du sang, on trouve les caractéristiques suivantes :

- 1<sup>o</sup> Une forte diminution des hématies (au-dessous de 2.000 000) avec valeur globulaire variable : habituellement très augmentée (2,45 dans un cas de Faure-Beaulieu et Lévy-Brühl) mais souvent aux

environs de l'unité, et avec légères anisocytose et poïkilocytose seulement ;

2<sup>o</sup> Une leucopénie importante (2.000 ou au-dessous, portant surtout sur les polynucléaires neutrophiles (au-dessous de 40) ;

3<sup>o</sup> Une thrombopénie importante (sous 50.000) constatée par Frank en 1915 et retrouvée depuis par de nombreux auteurs ;

4<sup>o</sup> Parfois, mais d'une façon inconstante : une éosinophilie ; quelques myélocytes, et plus rarement encore quelques globules rouges nucléés ;

5<sup>o</sup> Enfin le temps de saignement, le temps de coagulation allongés, avec signe de lacet positif.

*La leucopénie avec mononucléose relative (neutropénie) est la caractéristique la plus importante de l'intoxication benzolique. Elle n'est cependant pas constante (Hamilton, observations de Dumas, de Merklen et Israël).*

---

La symptomatologie peut être légèrement différente de celle que nous avons esquissée.

Les signes cutanés, en particulier, peuvent manquer ; il existe des observations d'hémorragies profuses sans purpura (Askey, Brocher, Brindeau, chez la femme enceinte).

Enfin signalons un cas de purpura hémorragique mortel avec aleucie vraie (absence de leucocytes dans le sang périphérique) observé par Israël chez une

malade qui avait une septicémie à staphylocoque doré surajoutée à l'intoxication benzolique.

Ces formes graves peuvent évoluer vers la mort, comme dans les purpuras fulminants.

L'anatomie pathologique de tels cas nous montre :

a) *A l'examen macroscopique :*

- 1<sup>o</sup> la pâleur généralisée de tous les viscères ;
- 2<sup>o</sup> les manifestations internes du processus hémorragique (notées déjà par Le Noir et Claude).

b) *A l'examen microscopique :*

une dégénérescence graisseuse du myocarde, du foie et de l'épithélium rénal et des endothéliums vasculaires.

(notées déjà par Santesson).

La moelle osseuse présente un aspect caractéristique.

« La moelle osseuse épiphysaire présente le plus souvent une coloration jaunâtre à peine rosée.

« Sur les frottis et les coupes, on constate une aplasie médullaire intense, le tissu adipeux occupe une place prédominante par rapport aux éléments cellulaires de la série hémopoïétique qu'il étouffe. Cette aplasie est tout à fait analogue à celle que Selling est arrivé à reproduire expérimentalement chez l'animal. C'est le tissu myéloïde qui est atteint avec la plus grande intensité. Dans la plupart des cas, on peut constater sa complète disparition.

« Cette disparition des éléments granuleux : myélocytes, polynucléaires, neutrophiles et éosinophiles, et

tout particulièrement des mégacaryocytes, est un des traits les plus caractéristiques de l'intoxication benzénique. Elle est signalée par tous les auteurs.

« La disparition plus ou moins complète du tissu érythroblastique, accompagnant l'anémie grave, est un second trait typique de l'atteinte du toxique.

« Les seuls éléments cellulaires visibles sur les préparations histologiques sont des lymphocytes et quelques cellules primordiales indifférenciées.

Cependant tous les degrés d'aplasie médullaire sont possibles et les expériences de Selling ont montré que, si l'intoxication était poussée suffisamment loin, elle pouvait aboutir à l'aplasie complète de la moelle osseuse, aussi bien du tissu lymphoïde que du tissu myéloïde et du tissu érythroblastique » (Guy Dumas).

En somme, les lésions anatomo-pathologiques consistent en une aplasie plus ou moins complète de la moelle osseuse portant tout particulièrement sur le tissu myéloïde et sur le tissu érythroblastique.

---

Heureusement ces formes graves ne sont pas toujours mortelles. Quand l'intoxication est moins profonde, la guérison est possible, mais elle ne s'établit que lentement.

« Les transfusions aident le malade à supporter la défaillance profonde des organes hématopoïétiques et permettent de guérir des cas qui, sans elles, auraient eu une issue fatale » (P. Emile-Weil).

*En résumé : le purpura hémorragique est la forme habituelle de l'intoxication benzénique grave. Nous ne revenons pas sur sa description clinique, mais pour conclure, insistons de nouveau sur l'importance de l'anémie associée à la leucopénie avec mononucléose relative (neutropénie).*

---

### **Leucopénie et agranulocytose benzéniques.**

---

Le benzène peut causer chez l'homme de façon assez précoce des atteintes portant sur les globules blancs, en particulier sur les polynucléaires neutrophiles.

Depuis les cas de Barker et les travaux de Selling, on connaissait la leucopénie au cours des formes graves de l'intoxication benzénique.

Mais Newton fut le premier à signaler la leucopénie isolée (1 cas) ou associée à une anémie légère (2 cas) chez des chimistes américains exposés aux vapeurs de benzol pendant 15 jours seulement.

Brocher en 1929 a observé chez des ouvriers en apparence bien portants une leucopénie fréquente, portant surtout sur les éléments polynucléaires neutrophiles. Il considère qu'une mononucléose relative (neutropénie) est le premier signe de l'atteinte sanguine.

Cette mononucléose a été retrouvée quelques années plus tard, lors de l'enquête de Heim et Agasse-Lafont (1933).

P. Emile-Weil a rapporté des cas de leucopénie

chez des ouvriers en bonne santé apparente. Il est intéressant de connaître ces faits pour montrer que des individus, normaux apparemment, sont déjà intoxiqués et qu'on doit leur demander l'interruption ou la cessation de leur métier dangereux pour prévenir des accidents imminents. (P. Emile-Weil).

Il n'existe pas dans la littérature de cas d'agranulocytose véritable, telle que l'a décrite Schulz. Mais P. Emile-Weil pense qu'un tel syndrome peut être réalisé par le benzène, comme il est réalisé par les poisons qui agissent comme lui (sels d'or, arsénobenzènes).

---

### Leucémies benzoliques.

---

Parfois, l'action du benzène, au lieu d'être à tendance aplastique, peut affecter un caractère hyperplasique ; il peut au lieu de l'aleucie susciter la lymphadénie ou la leucémie sans qu'on s'explique bien la différence d'action.

Le premier cas de leucémie benzolique a été rapporté par Delore et Borgomano, qui virent un ouvrier travaillant depuis 15 ans en usine à la fabrication du pyramidon qu'on essore avec de la benzine, succomber de leucémie aiguë évoluant en trois semaines. Il présentait des adénopathies multiples mais légères, une rate un peu grosse, une anémie marquée avec grand état hémorragique des téguments et des muqueuses, gangrène du palais et de la lnette.

#### *A l'examen du sang :*

|                                   |           |
|-----------------------------------|-----------|
| G. R.....                         | 3.140.000 |
| G. Bl. ....                       | 542.000   |
| Lymphoblastes .....               | 80        |
| Myélocytes neutrophiles .....     | 8         |
| — éosinophiles .....              | 2         |
| — basophiles .....                | 1         |
| Polynucléaires neutrophiles....   | 6         |
| Lymphocytes .....                 | 3         |
| Quelques globules rouges nucléés. |           |

P. E.-Weil a rapporté le cas d'une leucémie myélogène chronique chez une femme de 62 ans qui travaillait depuis 15 ans dans un atelier où on manipulait le caoutchouc et qui a succombé en 2 ans.

*A l'examen de sang :*

|                                |           |
|--------------------------------|-----------|
| G. R. ....                     | 1.650.000 |
| G. Bl. ....                    | 68.000    |
| Polynucéaires neutrophiles ..  | 21        |
| Lymphocytes .....              | 10        |
| Moyens mononucléaires .....    | 13        |
| Grands mononucléaires .....    | 18        |
| Myélocytes neutrophiles .....  | 22        |
| — basophiles .....             | 1         |
| Métamyélocytes .....           | 12        |
| Cellules de Turk .....         | 1         |
| Cellules indifférenciées ..... | 2         |

Transfusions, traitement opothérapique (Whipple), radiothérapie furent sans action.

Marland aurait observé un cas de leucémie gastro-intestinale sans signes leucémiques sanguins chez un homme mort d'intoxication benzolique.

« Ces faits de leucémie benzolique, quoique rares, sont assez émouvants pour qu'on ne puisse les rejeter, d'autant que l'expérimentation animale les a reproduits d'une part, et que nous savons d'autre part que, chez l'homme, des agents hématotoxiques, tels que le thorium, les rayons X, sont capables de réaliser des états opposés d'aplasie ou d'hyperplasie des organes hématopoïétiques et du sang » (P. Emile-Weil).

Le benzène peut atteindre les leucocytes, en particulier les polynucléaires, les hémotoblastes, les hématies soit de façon élective, soit de façon globale.

En somme, toute la moelle osseuse où il détermine dans l'immense majorité des cas des altérations dégénératives, allant jusqu'à la sidération totale de la production cellulaire, et très rarement des altérations hyperplasiques (leucémie).

Avant d'aller plus loin, nous voudrions reprendre certains éléments des syndromes d'intoxication benzénique dans la clinique humaine.

La fièvre est un symptôme fréquent ; il faut la connaître et elle ne devrait pas désorienter le diagnostic.

Le temps de saignement et le temps et le mode de coagulation peuvent être modifiés, mais cette modification n'est pas constante, même avec une thrombopénie marquée.

Nous avons insisté déjà sur l'abaissement des hématies, des leucocytes et des plaquettes. Nous voulons signaler seulement l'existence possible d'une éosinophilie, soit au cours des syndromes anémiques, soit au cours des syndromes purpuriques, qui s'observerait surtout lors de l'amélioration (Oettinger).

Enfin, si l'anémie présente habituellement des caractères aplastiques et si l'action destructive du benzène est tout à fait évidente, il faut signaler que de

nombreux auteurs ont constaté la présence de cellules jeunes dans le sang (myélocytes et hématies nucléées). Citons pour mémoire :

Selling, Mc Cord, Harrington, Oettinger et Delarue, Flandin et Roberti, Faure-Beaulieu et Lévy-Brühl, Chambovet, Brocher, Schneider, P. Emile-Weil et Lehmann, P. Emile-Weil et Benzaquen.

La résistance globulaire a été étudiée par Oettinger et Delarue, Schneider, Dumas, P. Emile-Weil et Lehman, P. Emile-Weil et Benzaquen. Elle est habituellement normale (Hi : 4,4 ; Ht : 2,4).

Dans un cas d'Oettinger, elle a été augmentée de 3,6 : dans un cas de Dumas diminuée (Hi : 5 ; Ht : 4,5).

Des tubages gastriques ont été pratiqués par : Brindeau, Schneider, P. Emile-Weil et Lehmann, Dumas, P. Emile-Weil et Benzaquen. L'acidité est habituellement normale, parfois diminuée.

---



## V

### Observations personnelles

---

#### OBSERVATION N° 1.

Kauf... Algé, 10 mai 1933.

Agé de 26 ans, de nationalité polonaise, il travaille dans la confection de vêtements de caoutchouc depuis 3 ans (fin 1929).

Il est soumis aux vapeurs de benzol pendant la plus grande partie de la journée (10 à 12 heures par jour).

L'atelier, où il travaille en compagnie de son frère et de ses deux sœurs, est assez grand (4 m.  $\times$  5 m.) et aéré par une large fenêtre qui reste habituellement ouverte et dont la plinte est de 80 cm. au-dessus du sol. L'atelier n'a pas de dispositifs spéciaux d'aération et de ventilation. Kauf... a été bien portant jusqu'à avril 1933 ; à cette époque, il a été pris par une fatigue et faiblesse inaccoutumées, d'essoufflements faciles et de pâleur. Le début de ces troubles a été assez brusque et violent pour obliger le malade à cesser immédiatement son travail. Il a consulté son médecin qui a constaté une anémie grave (1)

1. Pour toutes les numérations, nous avons fait un seul tableau et 2 courbes qui figurent p. 58 et suivantes.

(2.400.000) hyperchrome (V. G. : 1,24) avec leucopénie (3.200) et a prescrit des extraits hépatiques buvables (traitement pendant 12 jours), puis injectables (traitement pendant 10 jours). Il n'y a pas eu d'amélioration et finalement il est adressé dans le service.

En somme, les troubles pour lesquels il vient à l'hôpital se résument en fatigue, faiblesse, dyspnée facile et pâleur sans aucune tendance hémorragique.

Dans ses antécédents il n'y a rien à noter : pas de syphilis, ni tuberculose, ni paludisme, pas d'antécédents hémorragiques. Ses parents sont en bonne santé, il a un frère et deux sœurs (sur lesquels nous reviendrons).

*A l'examen* : le sujet mesurant 1 m 66, pesant 56 kgr., est peu amaigri, mais les téguments sont d'une pâleur blafarde et les muqueuses décolorées, les mains et les pieds sont légèrement xanthochromiques. Il existe une dyspnée facile et une grande fatigabilité avec faiblesse musculaire extrême. Ni vertiges, ni céphalées.

Poumons : normaux.

Cœur : bruits normaux. Pas de souffles. Pouls 80. T. A. 11-7 au Vaquez-Laubry.

Foie et rate : non palpables. Pas d'adénopathies. Pas de troubles digestifs. L'appétit est conservé. La langue n'est pas décapillée. Selles normales (pas de parasites, ni œufs).

Système nerveux : normal : réflexes tendineux et cutanés normaux. Pas de troubles moteurs. Sensibilité : normale. Psychisme normal.

Urines normales : ni albumine, ni sucre, ni urobilinurie anormale.

Résistance globulaire : Hi : 4,8, Ht : 3. Autolysines : 0  
Hétérolysines : 0

Temps de saignement 6'. Temps de coagulation 10'. Pas de rétraction. Signe de Lacet : positif fort.

Le malade appartient au groupe n° II. La réaction de Bordet-Wassermann est négative dans le sérum.

*Tubage gastrique* (1) fractionné avec injection d'histamine.

| Temps                 | Volume | HCl libre<br>20/00 | Acidité totale<br>en HCl 0/00 |
|-----------------------|--------|--------------------|-------------------------------|
| Avant histamine ..... | 25 cc. | 0                  | traces                        |
| 10' après .....       | 16 cc. | 1 gr. 16           | 1 gr. 46                      |
| 20' après .....       | 50 cc. | 1 gr. 71           | 2 gr. 04                      |
| 30' après .....       | 30 cc. | 2 gr. 15           | 2 gr. 48                      |

(Liquide légèrement hypoacide.)

*En somme, il s'agit d'une anémie importante (1.860.000) hyperchrome (V. G. : 1,6) avec leucopénie (3000), neutropénie (50 %) et thrombopénie (60.000, associée à un syndrome hémogénique net.*

Kauf... est traité par des extraits hépatiques injectables, à raison de 4 cmc. par jour, de la strychnine à petites doses (2 mgr. par jour) et des cachets digestifs (pepsine, maltéine, pancréatine). L'amélioration est rapide, comme nous le montrent les examens sanguins successifs et le poids croissant du sujet (il a engraisé de 4 kgr. 600 : 56 à l'entrée, 60,600 en sortant), mais le syndrome hémogénique persiste.

1. HCl actif est dosé par titrage avec une solution de NaOH avec l'indicateur de Töpfer. L'acidité totale avec l'indicateur : phtaléine, et exprimée en HCl.

Le 26 mai 1933, T. C. : 17', pas de rétraction. T. S. : 11'  
S. de Lacet : positif fort.

*Tubage avec injection d'histamine le 26 mai 1933.*

| Temps                 | Volume | HCl actif<br>0/00 | Acidité totale<br>en HCl 0/00 |
|-----------------------|--------|-------------------|-------------------------------|
| Avant histamine ..... | 20 cc. | 0                 | 0 gr. 10                      |
| 10' après .....       | 19 cc. | 0 gr. 83          | 1 gr. 16                      |
| 20' après .....       | 13 cc. | 2 gr. 92          | 3 gr. 23                      |
| 30' après .....       | 10 cc. | 3 gr. 50          | 3 gr. 86                      |
| 40' après .....       | 20 cc. | 2 gr. 70          | 2 gr. 90                      |

Cependant, le malade se sent mieux, il n'est plus fatigué, la coloration des téguments est normale, l'état général satisfaisant, et il quitte le service le 5 juillet 1934, un peu tôt à notre avis, car si l'anémie est à peine marquée (4.650.000) et le nombre des globules blancs normal, il persiste une neutropénie (48 % de polys neutros) avec une éosinophilie à 6 %.

Il est revu le 6 octobre 1933, en bon état général, mais gardant encore une leucopénie (4.400) avec neutropénie (38) et éosinophilie (11).

M. Emile-Weil l'autorise à travailler, sauf toutefois à continuer toute manipulation concernant les produits benzéniques.

Revu le 13 décembre 1934.

Depuis le mois d'octobre 1933, Kauf... n'est pas venu consulter dans le service et malgré les conseils qui lui avaient été donnés, il a repris son travail depuis fin Novembre 1933. Jusqu'au mois de mai 1934 (pendant six mois) il n'a travaillé qu'un ou deux jours par semaine, mais depuis mai 1934 il travaille quatre jours par semaine à raison de 8 heures par jour. Depuis fin octobre 1934

(c'est-à-dire depuis 6 semaines), il se sent fatigué et déprimé et il a remarqué lui-même sa pâleur croissante.

A l'examen, on est frappé par la pâleur des téguments et des muqueuses. On ne trouve rien de modifié depuis le dernier examen ; en particulier les réflexes et la sensibilité restent normaux, sauf la langue qui paraît être un peu dépapillée.

Pas de tendances hémorragiques et pas de fièvre.

L'examen de sang montre une anémie marquée (2.890.000) hyperchrome (V. G : 1,2) avec leucopénie (1.600), neutropénie (54 %) et hypoplaquettose (110.000).

Le malade est traité par l'extrait d'estomac de porc en ingestion à raison de 2 cuillerées à soupe par jour et l'injection quotidienne de 2 ampoules de 2 cmc. d'extrait de foie de veau. A ces médicaments on ajoute du fer et des ferments digestifs.

Le 5 janvier 1935, on pratique une ponction de la moelle osseuse du sternum :

*Hémogramme du 3/1/35.*

|                            |           |
|----------------------------|-----------|
| G. R. ....                 | 3.040.000 |
| Hb .....                   | 70        |
| VG .....                   | 1,1       |
| Hématoblastes .....        | 86.000    |
| G. B. ....                 | 2.800     |
| Polys neutros.....         | 41        |
| Polys éosinos .....        | 6         |
| Lymphocytes .....          | 3         |
| Moyens monos.....          | 40        |
| Grands monos .....         | 10        |
| Hématies granuleuses ..... | 5 %       |
| Anisocytose marquée.       |           |
| Anisochromie.              |           |
| Poikilocytose.             |           |

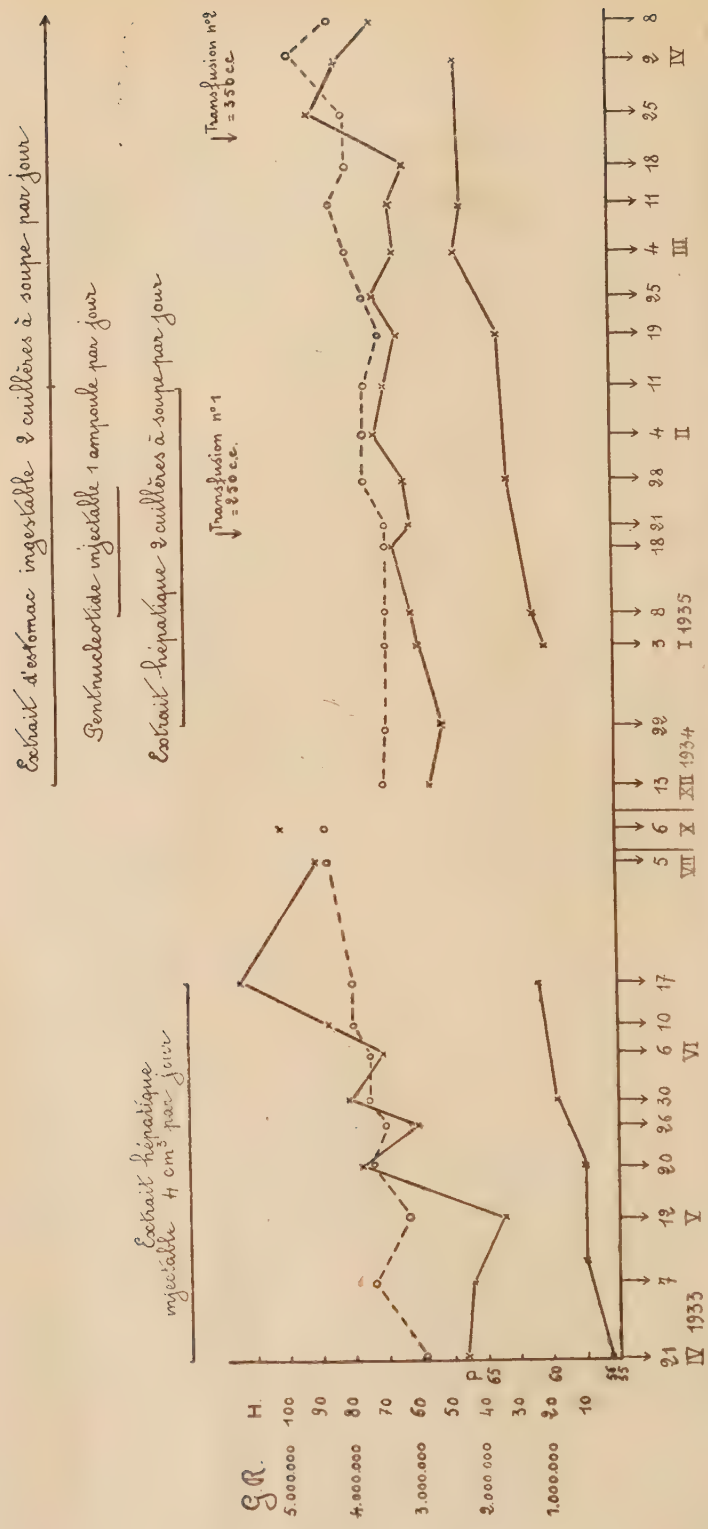


FIG. 4. — Les globules rouges (G. R.) sont représentés par le trait continu supérieur. L'hémoglobine (H.) par le trait discontinu. Le poids (P.) par le trait continu inférieur.

FIG. 2. — Les globules blancs sont représentés en valeur absolue. Les polynucléaires neutrophyles en hachures obliques dans la partie inférieure du schéma. Les éosinophiles en hachures verticales dans la partie supérieure.

*Myélogramme du 3/1/35.*

|                       |    |
|-----------------------|----|
| Polys neutros .....   | 15 |
| Polys éosinos .....   | 2  |
| Lymphos.....          | 5  |
| Moyens monos.....     | 1  |
| Monocytes .....       | 2  |
| Promyélos.....        | 2  |
| Myélos neutros .....  | 15 |
| Myélos éosinos.....   | 1  |
| Métamyélos .....      | 7  |
| Normoblastes .....    | 31 |
| Macroblastes .....    | 6  |
| Mégaloblastes .....   | 7  |
| Plasmocytes .....     | 2  |
| Hémocytoblastes ..... | 4  |

*Lame* peu riche en éléments.

*Fond* : clair, sans granulations.

*Hématoblastes* : très rares.

G. R. : dimensions très variées avec nombreux macrocytes.

Poikilocytose.

Donc moelle végétante et nullement aplasique, ce qui permet de porter un pronostic favorable.

Un essai de traitement par le pentnucléotide reste sans effet.

Le 21 janvier 1935, on pratique une *transfusion de 250 cmc. de sang citraté* d'un donneur du groupe II, qui est très bien supportée.

Le 4 février 1935, le malade va mieux, il se sent moins fatigué, le poids a augmenté de 2 kgr. 700 (il pèse 62 kgr. 700). L'anémie est moins marquée qu'à son entrée (3.760.000), mais la leucopénie (2 600), la neutropénie (35), la thrombopénie (62.000) persistent.

| Dates                     | IV 1933 | V 1933 |       |       |       |       | VI 1933 |       |       | VII   | X 1933 | XII 1934 |       | I 1935 |       |       |       |       | II    |       |       |       | III   |       |       |       | IV    |       |
|---------------------------|---------|--------|-------|-------|-------|-------|---------|-------|-------|-------|--------|----------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                           | 21      | 2      | 12    | 20    | 26    | 30    | 6       | 10    | 17    | 3     | 6      | 13       | 22    | 3      | 8     | 18    | 21    | 28    | 4     | 11    | 19    | 25    | 4     | 11    | 18    | 25    | 2     | 8     |
| Globules rouges .....     | 2.400   | 2.300  | 1.860 | 3.860 | 3.180 | 4.100 | 3.660   | 4.460 | 5.860 | 4.650 | 5.100  | 2.890    | 2.680 | 3.040  | 3.170 | 3.470 | 3.130 | 3.260 | 3.760 | 3.590 | 3.310 | 3.700 | 3.300 | 3.450 | 3.200 | 4.680 | 4.190 | 3.650 |
| Hémoglobine .....         | 60      | 75     | 65    | 75    | 70    | 75    | 75      | 80    | 80    | 90    | 90     | 70       | 70    | 70     | 70    | 70    | 70    | 75    | 75    | 75    | 70    | 75    | 80    | 85    | 80    | 82    | 97    | 85    |
| Valeur globulaire .....   | 1,24    | 1,63   | 1,6   | 0,97  | 1,1   | 0,90  | 1,02    | 0,83  | 0,67  | 0,96  | 0,88   | 1,2      | 1,3   | 1,1    | 1,1   | 1,01  | 1,1   | 1,1   | 1,0   | 1,04  | 1,05  | 1,01  | 1,2   | 1,2   | 1,2   | 0,88  | 1,1   | 1,17  |
| Plaquettes .....          | —       | —      | 60    | 124   | —     | 76    | 125     | 270   | 215   | —     | —      | 110      | —     | 86     | 44    | 35    | 61    | 46    | 62    | 18    | 120   | 70    | 75    | 90    | 69    | 118   | 85    | 130   |
| Globules blancs .....     | 5.200   | 3.200  | 3.000 | 8.200 | 7.400 | 6.600 | 7.000   | 9.200 | 6.800 | 6.800 | 4.400  | 1.600    | 6.600 | 2.800  | 3.400 | 5.800 | 2.800 | 5.600 | 2.600 | 3.400 | 3.200 | 4.800 | 4.800 | 3.200 | 3.600 | 6.800 | 4.800 | 2.400 |
| Polys neutros % .....     | 51      | 51     | 50    | 68    | 67    | 52    | 68      | 70    | 43    | 46    | 38     | 54       | 32    | 41     | 62    | 54,5  | 44    | 56    | 35    | 50    | 50    | 59    | 72    | 60    | 59    | 58    | 59    | 68    |
| id. en valeur absolue.... | 2.652   | 1.632  | 1.500 | 5.576 | 4.958 | 3.432 | 4.760   | 6.440 | 2.924 | 3.128 | 1.572  | 864      | 2.112 | 1.148  | 2.348 | 3.161 | 1.232 | 3.136 | 910   | 1.700 | 1.600 | 2.832 | 3.456 | 1.920 | 2.124 | 3.944 | 2.832 | 1.632 |
| Polys éosinos % .....     | 4       | 3      | 4     | 3     | 2     | 7     | 5       | 7     | 10    | 6     | 11     | 2        | 9     | 6      | 9     | 10    | 10    | 7     | 7     | 9     | 10    | 3     | 4     | 8     | 11    | 6     | 6     | 13    |
| id. en valeur absolue.... | 208     | 96     | 120   | 246   | 148   | 462   | 350     | 644   | 680   | 408   | 484    | 32       | 594   | 168    | 306   | 580   | 280   | 392   | 182   | 306   | 320   | 144   | 192   | 256   | 396   | 408   | 288   | 312   |
| Basos .....               | 1       | —      | —     | —     | —     | 1     | 4       | —     | —     | —     | —      | —        | 1     | —      | 1     | —     | 1     | —     | —     | —     | —     | —     | —     | —     | —     | —     | —     | 1     |
| Lymphocytes .....         | 35      | 33     | 1     | 2     | 4     | 7     | 7       | 1     | 3     | 1     | 10     | 2        | 1     | 3      | 3     | —     | 1     | 2     | 1     | —     | 1     | —     | 1     | 2     | —     | —     | 1     | —     |
| Moyens monos .....        |         |        | 30    | 12    | 19    | 18    | 23      | 12    | 39    | 33    | 25     | 22       | 34    | 40     | 12    | 24    | 32    | 25    | 39    | 22    | 30    | 22    | 22    | 17    | 17    | 30    | 20    | 12    |
| Grands monos .....        | 6       | 13     | 15    | 16    | 17    | 12    | 3       | 9     | 5     | 14    | 16     | 19       | 11    | 10     | 10    | 11    | 12    | 10    | 18    | 19    | 8     | 14    | 1     | 13    | 12    | 5     | 14    | 6     |
| Myélos neutros .....      | 2       | —      | —     | —     | —     | 2     | —       | —     | —     | —     | +      | —        | —     | —      | —     | —     | —     | —     | —     | —     | —     | 1     | —     | —     | 1     | —     | —     | —     |
| Métamyélos .....          | —       | —      | —     | 1     | 1     | 1     | —       | 1     | —     | —     | +      | —        | 2     | —      | 3     | —     | —     | —     | —     | —     | —     | —     | —     | —     | —     | 1     | —     | —     |
| Normoblastes .....        | 1       | 1      | —     | 1     | —     | —     | —       | —     | —     | —     | +      | —        | —     | —      | —     | 0,5   | —     | —     | —     | —     | 1     | 1     | —     | —     | —     | —     | —     | —     |
| Hématies granuleuses %.   |         |        | 2     | 2     |       |       |         |       |       |       |        |          |       | 5      | 3     |       |       | 1,8   | 0,4   | 1,5   | 4     | 2     |       |       |       | 0,5   |       |       |
| Anisocytose .....         | +       | +      | +++   | +++   | +++   | +++   | ++      | +     |       |       |        |          | +++   | +++    | +     | +     | +     | +++   | +     | +     |       | +++   | ++    | +     | ++    | +     |       | +     |
| Poikilocytose .....       | —       | +      | +     | —     | —     | +     | —       | —     |       |       |        |          | +     | +      | +     | +     | +     | +     |       |       |       | +     |       |       | +     |       |       |       |
| Polychromatophilie ....   | +       | +      | —     | —     | —     | —     | —       | —     |       |       |        |          |       |        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| Anisochromie .....        |         |        | +     | —     | +++   | +     | —       | —     |       |       |        |          |       | +      | +     |       |       | +++   | +     | +     |       | +++   | +     | +     | +     | +     |       | +     |

Le nombre des globules rouges et des plaquettes doit être multiplié par 1.000.  
L'hémoglobine a été dosée par les méthodes de Talquist et de Sahli.  
+ signifie légère ; ++ moyenne ; +++ marquée.



Le 11 février 1933, les injections d'extrait de foie de veau sont supprimées en raison des accidents d'intolérance.

(Immédiatement après l'injection apparaissent : des vomissements, un refroidissement des extrémités, une pâleur subite, des sueurs froides et une accélération marquée du pouls (120). Tous ces troubles durent un quart d'heure environ).

Le 18 mars 1933, le malade va mieux, il a pris 6 kgr. 500 en 2 mois et demi, il se sent moins fatigué, mais l'examen sanguin montre qu'il n'y a pas d'amélioration depuis le léger mieux produit lors de la première transfusion du mois de Janvier.

Le 22 mars 1933, une nouvelle *transfusion de 350 cmc. de sang citraté* (donneur : groupe II) est pratiquée. Elle est très bien supportée.

Le 25 mars 1933, le malade va beaucoup mieux, l'état général est meilleur et l'examen sanguin révèle une amélioration considérable, qui cependant, comme nous le montrent les examens successifs, n'est que passagère.

Cependant, il y a lieu d'espérer que, par la suite, au besoin par de nouvelles transfusions, cette amélioration sera durable.

#### OBSERVATION N° 2.

Kauf... Chil, 15 mai 1933.

Âgé de 20 ans, il travaille depuis 3 ans (depuis 1930) dans le même atelier que son frère, il est donc exposé de la même manière à l'intoxication benzolique.

Vu pour la première fois le 15 mai 1933, il ne se plaint

d'aucun trouble et ce n'est qu'à la faveur de l'enquête familiale que l'on découvre une leucopénie légère (4.600) avec 64 % de polys neutros, mais sans anémie.

*L'examen général* ne montre rien d'anormal, l'examen sanguin montre la leucopénie et qu'il est du groupe n° II comme son frère et ses deux sœurs examinées. La réaction de Bordet-Wassermann est négative.

*Il s'agit donc d'une leucopénie légère isolée chez un homme en bonne santé apparente.*

Il continue son métier et revient se faire examiner le 21 décembre 1934 pour fatigue, légère dyspnée et palpitations à l'effort, apparues progressivement il y a 3 mois et ayant persisté depuis. Il aurait maigri de 2 kgrs. environ depuis ce laps de temps.

*L'examen général* révèle une pâleur légère avec décoloration peu marquée des muqueuses. Les fonctions digestives sont bonnes. la langue n'est pas dépapillée. Il n'y a pas de troubles hémorragiques. Au cœur : bruits normaux, pas de souffles, T. A. 11-5 1/2 au Vaquez. Poumons : pas de bruits adventices.

Abdomen : souple ; foie, rate ne sont pas augmentés de volume.

Système nerveux normal, pupilles régulières, réagissent à la lumière.

En somme, rien d'anormal à signaler.

La numération globulaire révèle une anémie légère (4.570.000) hypochrome (V. G. : 0,88) avec leucopénie (3.600) et légère neutropénie (61).

Un tubage gastrique fractionné avec injection de l'histamine montre un liquide à peine hypoacide.

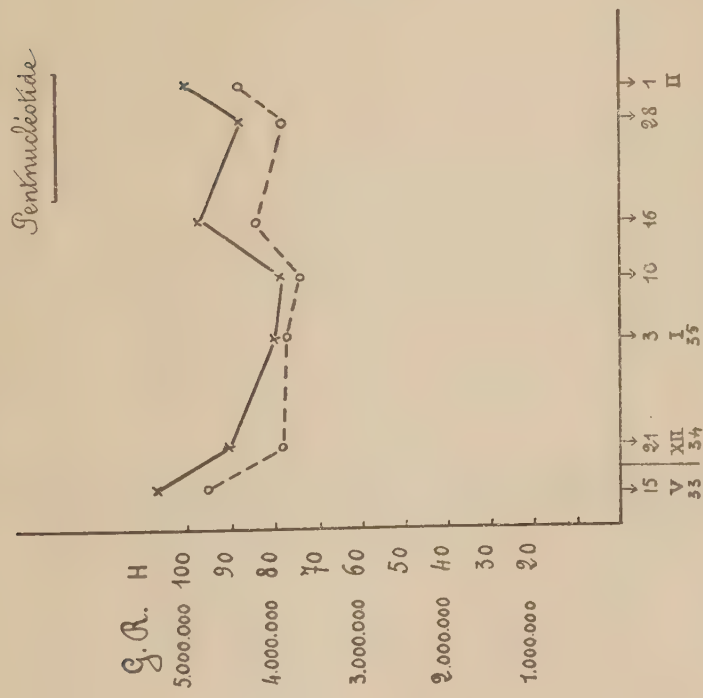


Fig. 3. — Les globules rouges (G. R.) sont représentés par le trait continu supérieur. L'hémoglobine (H.) par le trait discontinu.

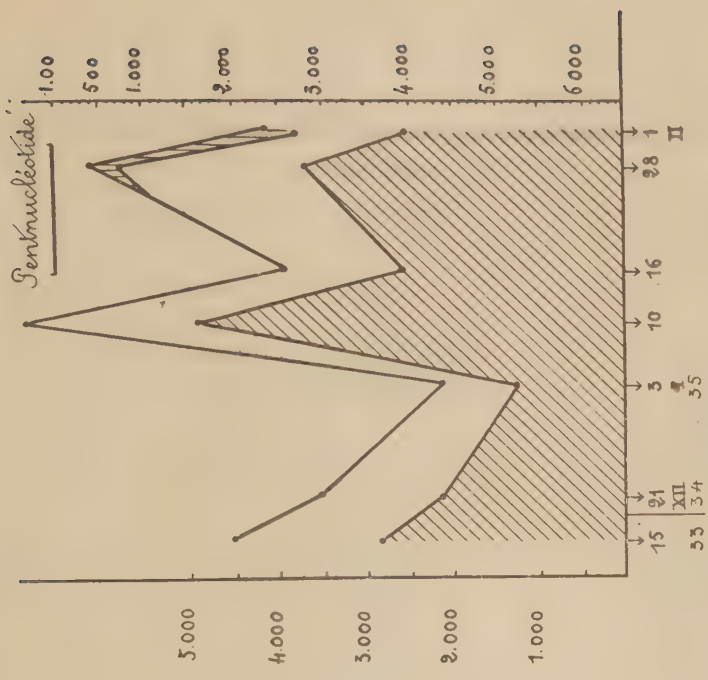


Fig. 4. — Les globules blancs sont représentés en valeur absolue. Les polynucléaires neutrophiles en hachures obliques dans la partie inférieure du schéma. Les éosinophiles en hachures verticales dans la partie supérieure.

| Dates                              | V 1933 | XII 1934 | I 1935 |       |       |       | II 1935 |
|------------------------------------|--------|----------|--------|-------|-------|-------|---------|
|                                    | 15     | 21       | 3      | 10    | 16    | 28    | 1       |
| Globules rouges .....              | 5.440  | 4.570    | 4.010  | 4.010 | 5.000 | 4.510 | 5.100   |
| Hémoglobine .....                  | 95     | 80       | 80     | 75    | 85    | 80    | 90      |
| Valeur globulaire .....            | 0,85   | 0,88     | 0,99   | 0,93  | 0,88  | 0,88  | 0,88    |
| Plaquettes .....                   | —      | 380      | —      | 75    | 51    | 250   | 130     |
| Globules blancs .....              | 4.600  | 3.600    | 2.200  | 7.000 | 4.000 | 6.200 | 4.200   |
| Polys neutros-% .....              | 64     | 61       | 61     | 71    | 66    | 62    | 63      |
| <i>id.</i> en valeur absolue ..... | 2.944  | 2.196    | 1.342  | 4.970 | 2.640 | 3.844 | 2.646   |
| Polys éosinos % .....              | —      | 2        | 5      | 1     | 2     | 5     | 7       |
| <i>id.</i> en valeur absolue ..... | —      | 72       | 110    | 70    | 80    | 310   | 294     |
| Polys basos .....                  | —      | —        | —      | —     | —     | 1     | —       |
| Lymphocytes.....                   | 8      | 2        | 7      | —     | —     | 3     | 3       |
| Mo,ens monos.....                  | 20     | 24       | 19     | 16    | 20    | 20    | 21      |
| Grands monos .....                 | 7      | 11       | 8      | 12    | 12    | 9     | 6       |
| Métamyélos.....                    | 1      | —        | —      | —     | —     | —     | —       |
| Hématies granuleuses % .....       |        | 3        |        | 0,3   |       | 1,6   | 0,5     |
| Anisocytose .....                  |        |          |        |       |       | +     |         |

Lo nombre des globules rouges et des plaquettes doit être multiplié par 1.000.  
L'hémoglobine a été dosée par les méthodes de Talquist et de Sahli.

| Temps                 | HCl actif<br>0/00 | Acidité totale<br>en HCl 0,00 |
|-----------------------|-------------------|-------------------------------|
| Avant histamine ..... | 0,58              | 1 gr. 091                     |
| 10' après.....        | 0,65              | 1 gr. 16                      |
| 20' après.....        | 1,63              | 1 gr. 89                      |
| 30' après.....        | 2,19              | 2 gr. 69                      |

Il est traité par le protoxalate de fer et reçoit 12 injections de pentnucléotide (voir tableau).

Il quitte le service le 1<sup>er</sup> février 1933 en bonne santé apparente, ne se sentant plus fatigué. Les globules rouges sont revenus à leur taux normal ; mais il persiste une leucopénie (4.200), les polys atteignent 63 % et il existe une éosinophilie de 7 %.

### OBSERVATION N° 3

Kauf... Laj..., 15 mai 1933.

Agée de 24 ans, elle travaille depuis 2 ans (1931, comme sa sœur) avec son frère et dans les mêmes conditions. Elle se porte bien, n'a aucun trouble, en particulier pas de tendances hémorragiques (règles normales). A l'examen, on est en présence d'une jeune femme en bon état. L'examen général ne révèle rien d'anormal.

*Examen de sang. Groupe II :*

|                     |           |
|---------------------|-----------|
| G. R.....           | 3.860.000 |
| Hb .....            | 90        |
| V. G. ....          | 1,1       |
| G. B. ....          | 4.000     |
| Polys neutros ..... | 67        |
| Lymphos.....        | 1         |
| Moyens monos.....   | 24        |
| Grands monos .....  | 8         |

Ovary

Pas d'ulcérations gingivales et buccales. Langue légèrement décapillée. L'examen viscéral ne révèle rien d'anormal, en particulier la rate n'est pas augmentée de volume. Il n'y a pas d'œdèmes, ni troubles nerveux et psychiques, ni troubles digestifs. Les urines sont normales.

Les premiers jours, la température est subnormale, mais la courbe thermique revient dans la suite à la normale.

Les examens sanguins pratiqués dès son entrée confirment le diagnostic d'anémie : G. R. : 4.590.000. V. G. : 1,2, G. Bl. : 800. Plaquettes : 82.000. Le temps de saignement est de 16' et de 7 1/2. Le temps de coagulation 7' et 9' (coagulation plasmatique). Pas de rétraction du caillot. Signe de Lacet : positif faible.

Urée sanguine : 0 gr. 30, réaction de Bordet-Wassermann : négative. Le malade appartient au groupe sanguin n° IV (donneur universel).

Le tubage gastrique fractionné et l'épreuve de l'histamine montrent un suc gastrique subnormal, à peine hypoacide.

| Temps                 | HCl actif<br>0/00 | Acidité totale<br>exprimée en HCl 0/00 |
|-----------------------|-------------------|----------------------------------------|
| Avant histamine ..... | néant             | 0 gr. 10                               |
| 10' après .....       | 0 gr. 91          | 1 gr. 53                               |
| 20' après .....       | 1 gr. 97          | 2 gr. 55                               |
| 30' après .....       | 2 gr. 51          | 3 gr. 06                               |

*Il s'agit donc d'une anémie importante, hyperchrome, avec leucopénie et thrombopénie associée à un syndrome d'hémogénie.*

En raison de troubles sanguins d'une telle importance, on institue une thérapeutique intense : transfusion de

250 cmc. de sang citraté, injection d'extraits hépatiques et administration de ferments digestifs. Nous reviendrons ultérieurement sur le traitement général de ces anémies, lorsque nous aurons étudié les autres observations. Ce traitement n'a pas donné le résultat immédiat qu'on espérait. Cependant l'état général s'améliore, le malade augmente de poids (63 kgr. 200 le 17 mars 1934), se sent mieux et n'a plus de gingivorragies, ni d'ecchymoses.

L'état sanguin restant stationnaire on pratique le 21 déc. 1934 une ponction de la rate et de la moelle sternale, dont nous rapportons ci-dessous les formules :

*Hémogramme.*

|                            |           |
|----------------------------|-----------|
| G. R. ....                 | 1.920.000 |
| Hb .....                   | 45        |
| V. G. ....                 | 1,1       |
| Plaquettes .....           | 120.000   |
| G. Bl. ....                | 1.400     |
| Polys neutros .....        | 48        |
| Polys éosinos .....        | 5         |
| Polys basos .....          | 2         |
| Lymphocytes .....          | 6         |
| Moyens monos .....         | 27        |
| Grands monos .....         | 2         |
| Hématies granuleuses ..... | 11 %      |
| Anisocytose marquée.       |           |
| Anisochromie.              |           |
| Poikilocytose.             |           |

*Splénogramme.*

|                      |    |
|----------------------|----|
| Polys neutros .....  | 16 |
| Eosinos .....        | 7  |
| Myélos neutros ..... | 1  |
| Métamyélos .....     | 11 |

|                          |        |
|--------------------------|--------|
| Lymphocytes jeunes ..... | 8      |
| Lymphocytes .....        | } 38,5 |
| Moyens monos .....       |        |
| Monocytes .....          | 12     |
| Plasmocytes .....        | 5      |
| Normoblastes .....       | 0,5    |

*Fond* : peu épais, non granuleux.  
*Hématoblastes* : peu nombreux.  
*G. R.* anisocytose marquée.

*Myélogramme.*

|                         |      |
|-------------------------|------|
| Polys neutros .....     | 12   |
| Polys éosino .....      | 2,5  |
| Promyélos .....         | 9    |
| Myélos neutros .....    | 12,5 |
| Myélos éosinos .....    | 1,5  |
| Métamyélos .....        | 10   |
| Lymphocytes .....       | 3,5  |
| Grands monos .....      | 0,5  |
| Plasmocytes .....       | 1    |
| Hémohystioblastes ..... | 2    |
| Hémocytoblastes .....   | 2,5  |
| Normoblastes .....      | 30   |
| (dont 4 mitoses)        |      |
| Macroblastos .....      | 6,5  |
| Mégaloblastes .....     | 6,5  |
| (dont 1 mitose)         |      |

*Fond* : clair, peu granuleux.

*Pas d'hématoblastes*, pas de mégacaryocytes.

*G. R.* sans corps de Jolly.

Anisocytose, polychromatophylie marquée.

Nombreux macrocytes dont beaucoup à tendance basophile.

Quelques hématies ponctuées.

❁ Ces différents examens nous ont permis de prévoir une amélioration prochaine, puisque le splénogramme et

Extrait d'estomac ingestible 2 cuillères à soupe

Pentrnucléotide 1 ampoule par jour

Extrait hépatique injectable 4 cc. par jour

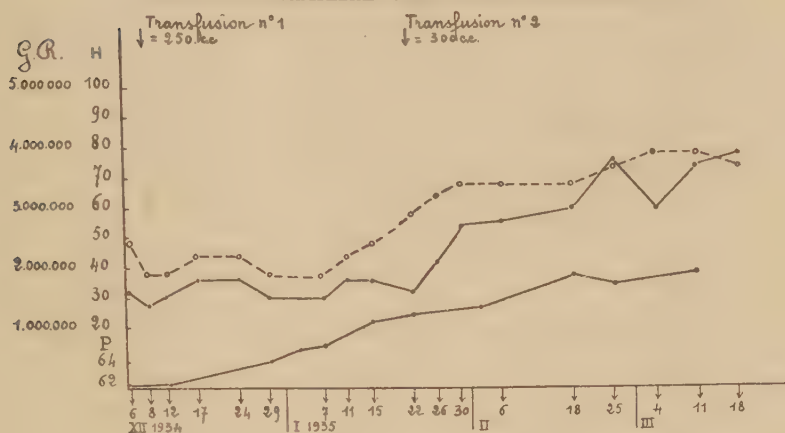


FIG. 5. — Les globules rouges (G. R.) sont représentés par le trait continu supérieur.

L'hémoglobine (H.) par le trait discontinu.

Le poids (P.) par le trait continu inférieur.

Extrait d'estomac ingestible 2 cuillères à soupe

Pentrnucléotide 1 ampoule par jour

Extrait hépatique injectable 4 cc. par jour

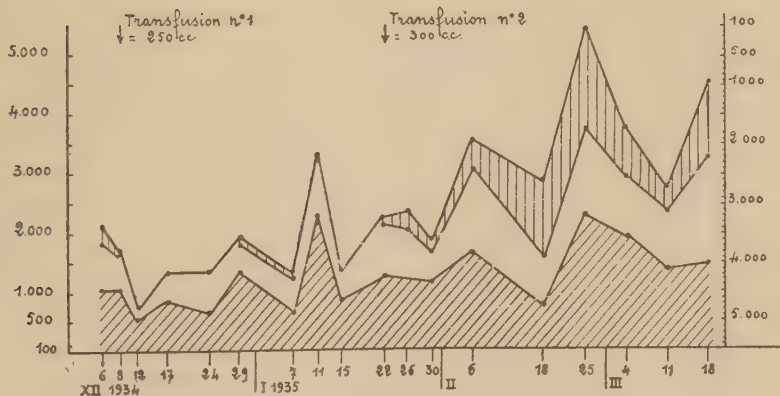


FIG. 6. — Les globules blancs sont représentés en valeur absolue.

Les polynucléaires neutrophyles en hachures obliques dans la partie inférieure du schéma.

Les éosinophiles en hachures verticales dans la partie supérieure.

| Dates                            | XII 1934 |       |                          |                    |                                          |       |
|----------------------------------|----------|-------|--------------------------|--------------------|------------------------------------------|-------|
|                                  | 6        | 8     | 12                       | 17                 | 24                                       | 29    |
| Globules rouges .....            | 1.700    | 1.540 | 1.590                    | 1.870              | 1.920                                    | 1.570 |
| Hémoglobine .....                | 50       | 40    | 40                       | 45                 | 45                                       | 40    |
| Valeur globulaire .....          | 1,47     | 1,3   | 1,2                      | 1,2                | 1,1                                      | 1,2   |
| Plaquettes .....                 | —        | 68    | —                        | 82                 | 120                                      | —     |
| Globules blancs .....            | 2.200    | 1.800 | 800                      | 1.400              | 1.400                                    | 2.000 |
| Polys neutros % .....            | 50       | 53    | 71                       | 62                 | 48                                       | 69    |
| <i>id.</i> en valeur absolue ... | 1.100    | 1.034 | 608                      | 868                | 672                                      | 1380  |
| Eosinos % .....                  | 12       | 5     | 2                        | 5                  | 5                                        | 6     |
| <i>id.</i> en valeur absolue ... | 264      | 90    | 16                       | 70                 | 70                                       | 120   |
| Basos .....                      | —        | —     | —                        | —                  | 2                                        | —     |
| Lymphocytes .....                | 24       | 2     | —                        | 2                  | 6                                        | 3     |
| Moyens monos.....                |          | 15    | 12                       | 20                 | 27                                       | 20    |
| Grands monos .....               | 14       | 15    | 9                        | 9                  | 12                                       | 2     |
| Myélocytes.....                  | —        | 1     | 1                        | —                  | —                                        | —     |
| Métamyélocytes .....             | —        | 9     | 4                        | —                  | —                                        | —     |
| Normoblastes .....               | —        | —     | 1                        | 1                  | —                                        | —     |
| Hématies granuleuses % .         |          | 0,8   |                          | 2,5                |                                          |       |
| Anisocytose .....                | +        | +     | 5 $\mu$ 6<br>à 9 $\mu$ 8 | +                  | ++<br>10% macrocytes<br>0,5 % microcytes | +++   |
| Poikilocytose .....              |          | +     | ++                       | +                  | +                                        | +++   |
| Anisochromie .....               | +        | —     | —                        | ++<br>Hyperchromie | +                                        | +     |

Le nombre des globules rouges et des plaquettes doit être multiplié  
L'hémoglobine a été dosée par les méthodes de Talquist et de Sahli.  
+ signifie légère ; ++ moyenne ; +++ marquée.

[illegible]

surtout le myélogramme n'ont pas montré une image aplastique, mais au contraire un aspect végétant.

Malgré l'adjonction aux extraits hépatiques injectables d'injections de pentanucléotides et de l'extrait d'estomac de porc par voie buccale, cette amélioration ne s'est pas produite. On adjoint alors le 22 janvier 1935 une 2<sup>e</sup> transfusion de sang citraté de 300 cmc., qui semble avoir déclenché la régénération globulaire puisque depuis cette date l'amélioration progresse (voir courbe). On continue le traitement opothérapique par les injections d'extrait hépatique à raison de 2 ampoules de 2 cmc. par jour et par l'administration par voie buccale de 2 cuillerées à soupe d'extrait d'estomac de porc.

Le malade quitte le service le 19 mars 1935, à notre avis un peu tôt. Son état est très amélioré, il ne se sent pas affaibli et a engraisé en 3 mois et demi de près de 10 kgr. (62 kgr. à l'entrée, 71,700 le 19 mars 1935).

Le temps de saignement est de 7,5 et 8'. Le temps de coagulation : 11' et 12'. Rétraction moyenne, sérum jaune. Signe de Lacet : négatif. *En somme*, amélioration du syndrome hémorragique.

Au point de vue sanguin : très grosse amélioration du côté des globules rouges (3.950.000), mais les globules blancs n'ont pas encore atteint le chiffre normal et la formule est encore très modifiée (32 polys neutrophiles, 28 éosinophiles).

OBSERVATION N° 6

Mme M. . Benj .., née Bart..., 13 décembre 1934.

La malade, sœur du précédent (obs. n° 5) âgée de 32 ans, travaille avec son frère dans les mêmes conditions depuis 6 mois, et d'une façon plus assidue depuis 4 mois : car elle fournit, depuis le mois d'août 1934, 10 à 12 heures de travail par jour.

Elle a toujours été bien portante : aucun passé pathologique. Mariée, elle a deux enfants de 7 et 4 ans bien portants. Son mari est également en bonne santé.

Or, depuis quelques semaines (fin novembre 1934), la malade ressent une fatigue inaccoutumée, elle s'essouffle facilement, a perdu l'appétit et son entourage a remarqué qu'elle présentait depuis ce temps une certaine pâleur. Pas de tendances hémorragiques spontanées (les règles sont normales et pas allongées ni trop abondantes). Pas de purpura. Les fonctions digestives sont bonnes, sauf un peu d'anorexie. Elle n'a pas maigri.

A l'examen, on est en présence d'une femme qui a un assez bon aspect. Son teint est un peu pâle, les conjonctives sont légèrement décolorées. L'examen général ne révèle rien d'anormal. Poids : 56 kgr., taille 1 m. 54.

L'examen sanguin montre une anémie légère ; avec leucopénie.

|            |           |
|------------|-----------|
| G. R. .... | 3.950.000 |
| H. ....    | 75        |
| V. G. .... | 0,94      |
| G. B. .... | 2.600     |

|                            |         |
|----------------------------|---------|
| Hématoblastes .....        | 400.000 |
| Polys neutros .....        | 60      |
| Eosinos .....              | 3       |
| Lymphos.....               | 5       |
| Moyens monos.....          | 22      |
| Grands monos .....         | 9       |
| Métamyélos .....           | 1       |
| Hématies granuleuses ..... | 2%      |

Temps de saignement : 2'. Temps de coagulation : 7' et 9'.  
Pas de rétraction dans un tube. Rétraction très faible dans  
l'autre. Signe de Lacet : positif fort.

Le tubage gastrique fractionné avec l'injection d'hista-  
mine retire un liquide subnormal (à peine hypoacide).

| Temps                   | HCl actif<br>0/00 | Acidité totale<br>en HCl 0,00 |
|-------------------------|-------------------|-------------------------------|
| Avant l'histamine ..... | 0                 | traces                        |
| 15' après .....         | 1 gr. 05          | 1 gr. 31                      |
| 30' après .....         | 2 gr. 08          | 2 gr. 26                      |
| 45 après .....          | 2 gr. 55          | 2 gr. 88                      |

*Il s'agit donc d'une anémie légère avec leucopénie asso-  
ciée à un syndrome hémogénique peu marqué (T. S nor-  
mal, mais mode de coagulation et signe de Lacet anor-  
maux).*

La malade refuse d'être hospitalisée, mais elle est sui-  
vie régulièrement dans le service. Elle ne prend aucun  
médicament, mais sur le conseil de mon Maître P. Emile-  
Weil, elle a cessé tout travail avec du benzol.

Revue le 9 novembre 1935, Mme B... se sent un peu  
mieux et moins fatiguée.

|                       |           |
|-----------------------|-----------|
| Globules rouges ..... | 3.720.000 |
| H. ....               | 7,5       |
| V. G. ....            | 1         |
| G. Bl. ....           | 3.200     |
| Polys neutros .....   | 69        |
| Polys éosinos .....   | 6         |
| Lymphos. ....         | 1         |
| Moyens monos. ....    | 12        |
| Grands monos .....    | 12        |

Anisocytose très légère.

L'anémie et la leucopénie persistent, malgré l'abstention de tout travail avec du benzol et le repos depuis 2 mois.

---

Nous avons rapporté les observations faites sur des membres de deux familles qui ont travaillé avec du benzol.

Dans la famille Kauff..., nous trouvons une anémie grave (obs. n° 1), deux anémies légères (obs. n° 2 et n° 3) et un sujet sain (n° 4), tous les quatre du deuxième groupe sanguin.

Dans l'observation n° 1, il s'agit en effet d'une anémie grave. Nous pouvons en l'analysant de près en tirer les déductions suivantes :

1° Cette anémie grave est hyperchrome, mais tend à devenir isochrome ou hypochrome quand le malade s'améliore et quand l'anémie se répare ;

2° Cette anémie est accompagnée de leucopénie, de neutropénie, de thrombopénie et d'éosinophilie ;

3° L'anémie est plus rapide à se réparer que la leucopénie et la neutropénie ;

4° L'éosinophilie semble être persistante, mais ses variations ne sont pas en rapport avec l'évolution de l'affection (amélioration ou aggravation) ;

5° La sidération est beaucoup plus marquée lors de la rechute, car la régénération est plus difficile à obtenir ;

6° Malgré l'anisocytose et la légère poïkilocytose, et même malgré l'existence de quelques éléments jeunes, cette anémie doit être considérée comme hypoplastique lors de la rechute ; car on ne constate pas la réaction régénératrice habituelle et l'amélioration annoncées par l'apparition du nombre élevé des hématies granuleuses qu'on obtient dans les anémies plastiques par le traitement opothérapique (extrait de foie et d'estomac).

Elle n'est pas aplastique, car :

a) elle ne s'aggrave pas ;

b) les myélogrammes montrent un aspect végétant ;

7° Enfin nous devons signaler le bon effet des transfusions et le peu d'effet des autres médications lors de la rechute.

Dans l'observation N° 2, nous trouvons à un premier examen une leucopénie isolée et dans la suite une anémie très légère, hypochrome, avec leucopénie et légère éosinophilie. C'est une anémie hypochrome légère et bénigne qui s'améliore rapidement. Cepen-

dant les remarques faites plus haut sur la leucopénie s'appliquent ici également. En effet, la leucopénie est plus lente à se réparer que l'anémie. Enfin l'éosinophilie est un peu plus élevée lors de l'amélioration.

Dans l'observation N° 3, nous trouvons une anémie légère hyperchrome avec leucopénie et sans éosinophilie.

Dans la famille Bart..., nous trouvons une anémie grave (obs. N° 5) et une anémie légère (obs. N° 6) chez le frère et la sœur, tous deux du IV<sup>e</sup> groupe sanguin.

Dans l'observation N° 5, il s'agit d'une anémie hyperchrome avec leucopénie, neutropénie, thrombopénie et éosinophilie. Toutes les remarques faites pour l'observation N° 1 s'appliquent à ce cas ; cependant, nous observons d'une part une éosinophilie plus marquée lors de l'amélioration, d'autre part, d'une façon probante, le rôle capital de la transfusion qui a déclenché pour ainsi dire l'amélioration, les autres traitements (opothérapie, pentnucléotide) étant peu opérants.

Dans l'observation N° 6, il s'agit d'une anémie légère avec leucopénie et neutropénie, mais sans thrombopénie ni éosinophilie.

---



## Diagnostic.

---

Le diagnostic des hémopathies benzoliques est basé d'une part sur l'anamnèse, d'autre part sur l'examen du sang.

Comme nous l'avons vu, il existe des syndromes différents suivant le degré et la variété des lésions des organes hématopoïétiques. Les leucémies mises à part, les autres syndromes sont caractérisés essentiellement par des troubles aplasiques.

Nous ne voulons pas reprendre et discuter chaque signe, mais nous voulons insister sur la grande importance de la leucopénie avec mononucléose relative (neutropénie) et aussi sur la thrombopénie.

Cependant il faut signaler qu'il n'y a rien d'absolu. Quelques auteurs (Hamilton, Dumas) ont rapporté des cas de purpura avec hyper-leucocytose et polynucléose ou leucocytose normale. Dans certains cas, la leucopénie n'apparaît que tardivement (1 mois après le début des troubles et la cessation du travail dans un cas d'Israël).

La thrombopénie est également très fréquente,

cependant la diminution des plaquettes semble être moins régulière et moins précoce ; nous même rapportons un cas d'anémie légère avec leucopénie et nombre normal des hémotoblastes (obs. N° 6). Dans quelques cas pourtant, la thrombopénie a précédé la leucopénie (Israël).

Mais tous ces faits sont rares et, dans la règle, la diminution des polynucléaires neutrophiles est le signe d'alarme.

Enfin, l'éosinophilie s'observerait surtout dans les formes légères. Pour Oettinger, l'éosinophilie serait un signe de régénération sanguine.

Dans un de nos cas (obs. N° 5), nous avons observé une augmentation nette des polys éosinophiles lors de l'amélioration. Dans un autre (obs. N° 2), ce fait était moins net, dans un troisième cas (obs. 1) la variation des polys éosinophiles est trop irrégulière pour permettre d'en tirer une déduction.

En tout cas, c'est un signe inconstant ; il peut manquer aussi bien dans les formes légères de l'anémie et de purpura (comme dans nos cas : obs. N° 3 et N° 6) que dans les formes graves. Il nous semble impossible de lui attribuer une valeur pronostique constante et certaine.

Dans la pratique on peut être devant 2 problèmes différents :

- 1° remonter à l'origine benzénique d'une hémopathie ;
- 2° saisir chez des ouvriers qui travaillent avec des

corps benzéniques le début des troubles sanguins pour les écarter immédiatement de l'atelier, et prévenir ainsi les intoxications graves.

Le premier problème n'offre guère de difficultés, nous avons vu quels sont les syndromes sanguins et leurs modalités, causés par le benzène. Le second problème est capital au point de vue prophylactique.

Avec la plupart des auteurs, nous croyons que le signe le plus précoce et le plus important de l'intoxication benzénique est la leucopénie portant électivement sur les polynucléaires neutrophiles.

Comme le dit P. Emile-Weil : « Cette agranulose quasi isolée est le signe le plus fréquent et le plus précoce de l'intoxication benzénique tant chez l'homme que chez la femme. Nous pensons que la leucopénie granuleuse doit constituer le signe d'alarme, que l'on doit rechercher avant tout autre chez les individus soumis éventuellement de façon professionnelle à l'imprégnation benzénique, pour leur faire interrompre le travail et au besoin changer de métier. »

---

## VI

### Pronostic

---

Il est relativement facile de reconnaître l'origine benzénique des anémies, mais le pronostic pose une question beaucoup plus difficile à élucider.

Les cas mortels ont été, outre les leucémies (à une exception près), toujours des purpuras hémorragiques. Comme nous l'avons dit plus haut, même ces formes graves de purpura hémorragique peuvent guérir, mais l'amélioration est en général lente. Certaines formes débutent avec des apparences bénignes, mais dans la suite l'évolution prend une tournure fatale (Dumas). Il est moins fréquent d'observer des cas où, après une phase grave, tout s'arrange rapidement. La sidération de la moelle osseuse est habituellement assez durable et, même dans les cas favorables, l'amélioration est lente.

Dans notre observation n<sup>o</sup> 1, une amélioration assez rapide a pu être enregistrée, mais cette amélioration se fait attendre lors de la rechute. Ces cas favorables sont rares et récemment Gounelle et Dumas ont insisté sur la persistance de troubles sanguins pendant plus d'un an après le début des accidents.

Au point de vue pronostique, la leucopénie semble être plus importante que l'anémie. Certains auteurs ont cependant publié des cas avec un chiffre très bas de globules blancs (750 dans un cas de Schneider) qui ont finalement guéri.

*La ponction de la moelle sternale dans ces formes traînantes est un aide précieux pour le pronostic. La constatation d'un aspect végétant (comme les myélogrammes de nos observations) permet de s'assurer un pronostic favorable et d'attendre l'amélioration qui devra se produire.*

Il existe enfin un dernier point sur lequel nous voudrions insister :

On ne peut considérer comme absolument guéri un malade chez qui les examens de sang révèlent encore une leucopénie et une mononucléose relative (neutropénie).

En général la régénération commence par l'augmentation du nombre des globules rouges, puis par celui des plaquettes, et ce n'est qu'en dernier lieu que le nombre des leucocytes, en particulier des polynucléaires neutrophiles, atteint un chiffre normal.

*C'est la baisse des éléments granuleux qui constitue le signe le plus précoce. C'est le signe qui persiste le plus longtemps, ce sont les éléments granuleux qui sont régénérés le plus lentement. Ce qui a été atteint le premier sera régénéré le plus tard.*

---

## VII

### Physiologie pathologique.

---

Quelques explications du mécanisme d'action du benzène ont été données.

Avant d'aborder la question de l'action du benzène sur le sang et les organes hématopoïétiques, nous voudrions donner la physiologie pathologique de deux signes : les escharres buccaux et le purpura.

1<sup>o</sup> *Les escharres buccaux.* — Oettinger et Delarue attribuent les escharres buccaux à l'action destructive directe du benzène sur les éléments du tissu lymphoïde. Le benzène, aspiré par la bouche, arrive en contact direct avec le tissu lymphoïde, si abondant au niveau de la cavité buccopharyngée, et agirait directement en le nécrosant.

Nous pensons qu'il s'agit d'un processus différent. Dans l'agranulocytose et la leucémie aiguë s'observent des lésions semblables, qui peuvent être attribuées à la septicité buccale, à des infections microbiennes, en particulier à des spirilles. Comme l'a montré P. Emile-Weil, dans ces cas il s'agit d'une infection spirillaire massive qui ne rencontre plus la

résistance habituelle des leucocytes normaux, et nous pensons que les escharres chez des malades intoxiqués par le benzène relèvent de la même pathogénie :

2<sup>o</sup> *Le purpura* : D'après Herzmark, le purpura serait dû à la thrombopénie ou dans certains cas à une lésion endothéliale.

Müller a montré qu'il faut une lésion endothéliale, associée ou non à la thrombopénie, pour la genèse du purpura.

#### ACTION DU BENZÈNE SUR LE SANG ET LES ORGANES HÉMATOPOIÉTIQUES.

Nicolaëff et Schparo ont pensé que la leucopénie est une conséquence secondaire d'une destruction des hématies. Les hématies lésées, détruites par le benzène, seraient phagocytées par les leucocytes ; le tissu myéloïde et mésenchymateux se métaplasierait en vue de la synthèse des G. R. Cette métaplasie aura comme résultat terminal la leucopénie. Cette vue a été violemment critiquée par Müller qui a montré son inexactitude.

Schustrowa pense que les leucocytes et les globules rouges sont détruits par la dissolution de leurs composés lipoïdiques par le benzol. Cette théorie d'ailleurs n'a pas été confirmée et concorde mal avec les constatations nécropsiques et expérimentales (dégénérescence graisseuse).

La grande majorité des auteurs est d'accord pour

considérer le benzène comme éminemment leuco- et myélotoxique.

Les leucocytes sont lésés par le benzène (Hektoen), mais en dehors de cette leucolyse directe, il existe une leucolyse indirecte, due aux leucolysines qui se seraient formées lors de la destruction massive des globules blancs (Weiskotten, Fiessinger, Oettinger, Souphar, Helber Laiser, Curshmann et Gaupf).

Les expériences de Dazzi ont confirmé l'existence de cette leucolysine, qui persiste longtemps après que les animaux ont été soustraits à l'action du benzène et qui explique, en partie, la longue persistance de la leucopénie.

Pour conclure, nous disons avec P. Emile-Weil :

« *Le benzène est un poison du sang et des organes hématopoïétiques et se comporte comme d'autres agents hématotoxiques tels que l'or, les arsénobenzènes, le thorium, les rayons X.*

---

## VIII

### Susceptibilité individuelle.

---

Tous les auteurs ont remarqué la susceptibilité variable et très différente des individus au benzène. Certains sujets présentent des intoxications graves, alors que les autres ne présentent rien d'anormal.

Déjà Santesson et Selling, puis Chambovet ont insisté sur la résistance beaucoup moins grande des jeunes filles et des femmes au dessous de 23-24 ans.

La grossesse (Rivet et Guédé, Brindeau, Dumas), l'alcoolisme (Gabalda, Delarue) sont des facteurs aggravants.

Schneider pense que les sujets obèses, par suite de l'action solvante du benzène sur les corps gras, sont également plus sensibles.

Chambovet, pour expliquer la résistance moins grande des jeunes femmes, invoque des facteurs endocriniens ; P. Emile-Weil pense qu'il s'agit d'un réveil du sol hématique.

Mais tous les auteurs ont été frappés par la susceptibilité individuelle incontestable. Harrington a pu dire : « L'intoxication dépend d'une susceptibilité individuelle ou immunité naturelle ou acquise. »

L'étude des cas familiaux pourrait-elle apporter des éclaircissements, c'est ce que nous allons maintenant examiner.

Dans la littérature, seuls Schneider et Dumas signalent des cas d'intoxications benzéniques survenant chez plusieurs membres de la même famille.

Dans les observations de Schneider, il s'agit d'un père et du fils, respectivement du groupe IV et III, et qui ont présenté tous les deux un syndrome anémique, le premier après 35 ans de travail, le second après 1 an de travail dans le même atelier.

Dans les observations de Dumas, il s'agit de deux sœurs qui ont présenté toutes les deux une forme purpurique. L'une d'elle a évolué vers la mort, l'autre a guéri.

Nous rapportons l'observation de deux familles :

Dans la famille Kauf..., chez deux frères et deux sœurs, nous avons constaté 2 cas d'anémie, dont une grave, l'autre bénigne ; un cas d'anémie légère, absolument latente avec leucopénie ; et un cas avec sang normal. Tous les 4 étaient du II<sup>e</sup> groupe sanguin. Donc, dans une même famille, il existe des sujets plus ou moins touchés. Il est curieux de constater qu'ici ce sont les hommes qui ont été le plus atteints.

Dans la famille Bar..., nous trouvons un cas d'anémie grave (le frère) et un cas d'anémie bénigne (la sœur) (les deux du groupe IV)

Ces malades ont tous travaillé chez eux ou dans de petits ateliers sans dispositifs spéciaux d'aération, dans de mauvaises conditions hygiéniques ; il nous

semble plus logique d'incriminer un manque de précautions qu'une susceptibilité exagérée des sujets. Cependant, nous constatons une résistance inégale chez les membres d'une famille ayant travaillé dans les mêmes conditions.

Des cas familiaux de Schneider, de Dumas et de ceux qui sont réunis dans ce travail, un fait frappant ressort cependant :

Les membres d'une même famille réagissent de la même façon à l'action toxique du benzène. Dans les cas de Dumas, en réalisant des syndromes pupuriques ; dans les cas de Schneider et dans ceux des deux familles que nous rapportons, par des syndromes anémiques.

---

## IX

### Prophylaxie

---

La prophylaxie des hémopathies benzoliques doit être individuelle et générale.

*La prophylaxie individuelle* consiste dans l'examen médical systématique des ouvriers tous les deux ou trois mois (des cas graves ayant été signalés après deux mois de travail). Cet examen devra comporter une numération des globules rouges, des globules blancs et des hématoblastes, une formule sanguine. On pourra faire aussi la recherche du temps de saignement, du temps de coagulation et du signe de Lacet. Nous avons montré l'importance de la leucopénie et de la neutropénie, nous indiquons de nouveau qu'il faut faire cesser le travail à tout ouvrier qui présente une baisse de nombre leucocytaire, une mononucléose relative et même une thrombopénie marquée. Enfin, il nous semble nécessaire et indispensable de recommander aux sujets une fois touchés par le benzène d'abandonner définitivement ce genre de travail.

*La prophylaxie générale* consiste dans l'aération et la ventilation bien comprise des ateliers.

D'après Rambouseck, il suffit une teneur inférieure de l'atmosphère à 1,5/100.000 de vapeur de benzène, pour éviter les intoxications.

Teleky et Weiner, Heim de Balzac, Dumas conseillent l'aspiration de l'air pollué, qui doit remplacer la ventilation. Les vapeurs de benzène étant 3 fois plus lourdes que l'air, l'aération devra se faire de telle façon que l'air pollué soit évacué par le bas et que l'air pur arrive par le haut. Les bons dispositifs d'aération sont trop coûteux pour être réalisés au domicile de l'ouvrier ; d'autre part, le travail avec le benzol ne devra s'effectuer que sous leur garantie. Il faut donc déconseiller le travail à domicile et engager les ouvriers à ne travailler que dans les usines spécialisées.

Nous empruntons à Boulenger la description d'un système qu'il a conseillé. « Un large tuyau d'aspiration devant chaque ouvrière et ouvrier, tuyau branché ensuite sur le collecteur central qui aboutit à un puissant ventilateur électrique.

Ainsi les vapeurs, presque aussitôt après leur dégagement, sont aspirées à proximité immédiate du lieu où elles se dégagent et l'atmosphère où respire l'ouvrier est constamment renouvelée ».

---

## Traitement

---

Le traitement consiste avant tout à écarter le sujet de l'atmosphère toxique et à le faire reposer.

Nick est le seul auteur qui a essayé un traitement pathogénique par des injections d'huile lécithinée (s'inspirant des travaux de Schustrowa et de Salistrowskaja sur la diminution des lipoides sanguins). Il aurait enregistré de bons résultats avec cette méthode.

Askey a eu de très bons résultats dans un cas de syndrome hémorragique par des injections d'adrénaline et administration de l'éphédrine *per os*.

Naegeli conseille la splénectomie dans les purpuras graves et Mc Clure a publié une guérison de syndrome purpurique par transfusion et splénectomie.

P. Emile-Weil a eu de bons résultats dans un cas d'anémie hyperchrome par l'extrait de foie et d'estomac (première partie de l'obs. N° 1).

Les formes légères nécessitent surtout le repos.

Les formes graves demandent une thérapeutique active.

Le syndrome purpurique grave, des hémorragies

abondantes, l'anémie aiguë nécessitent l'application des hémostatiques, en particulier les transfusions sanguines.

Nous croyons que les transfusions doivent être pratiquées non seulement dans les formes hémorragiques, mais aussi dans les formes anémiques graves isolées. Le rôle de la transfusion nous paraît être double :

- 1<sup>o</sup> elle supplée à la fonction médullaire tant que celle-ci est sous la sidération du toxique ;
- 2<sup>o</sup> elle semble donner un coup de fouet à la fonction médullaire.

Nous n'avons pas obtenu avec les pentnucléotides des résultats appréciables.

L'extrait de foie injectable et l'extrait d'estomac *per os* ont donné dans un de nos cas un très beau résultat ; mais dans la rechute et dans un autre cas, administrés pourtant à des doses élevées d'une façon prolongée, ces médicaments n'ont pas donné les beaux résultats rapides qu'ils donnent dans l'anémie à type Biermer.

Nos anémiques ont eu par contre de grandes améliorations après les transfusions.

Schneider recommande en pareils cas la prudence, il a observé des incidents légers (poussée thermique à 38°, gingivorragies) qui ont suivi la transfusion. Nous croyons, malgré tout, que chez des malades gravement anémiques on doit recourir à toute la gamme de médication antianémique : fer, extrait de foie, extrait d'estomac et surtout aux transfusions.

Pour résumer :

*Les formes légères mises à part (qui ne nécessitent que le repos et la surveillance), la transfusion doit s'appliquer comme traitement héroïque et d'urgence dans les syndromes hémorragiques, mais elle constitue l'arme principale (associée au fer et aux traitements opothérapiques) dans les formes anémiques pures.*

---

## XI

### Conclusions.

---

1° Le benzène est une substance leuco et myélotoxique dont l'action se manifeste avec un retard variable ;

2° Il peut toucher le système hématopoïétique d'une façon globale ou dissociée ;

3° Il réalise habituellement des lésions aplasiques plus ou moins graves, suivant le degré de la sidération.

En clinique, il existe deux grandes variétés de formes :

Les syndromes purpuriques

et

Les syndromes anémiques.

Exceptionnellement, il réalise des formes hyperplasiques : syndromes leucémiques ;

4° Le signe le plus caractéristique des formes habituelles est la leucopénie avec mononucléose relative (neutropénie).

C'est le premier en date, le signe d'alarme le plus constant et le dernier à disparaître ;

5° L'interruption du travail lors des premiers signes fonctionnels ou sanguins (leucopénie avec neutropénie) peut prévenir les formes graves ;

6° Le pronostic des formes purpuriques graves est plus sombre que celui des formes anémiques isolées ;

7° Les formes de rechute étant toujours plus graves, il est indispensable de déconseiller la reprise du métier même après guérison ;

8° La susceptibilité variable des individus est un fait frappant encore inexpliqué en grande partie :

9° La prophylaxie doit être générale et individuelle. *Générale*, elle consiste dans l'aération logique des ateliers par des dispositifs bien compris ;

*Individuelle*, elle consiste dans les examens sanguins systématiques ;

10° La thérapeutique la meilleure des formes graves est la transfusion répétée suivant les besoins.

Vu : le Président de la thèse,  
CLERC.

Vu : le Doyen,  
E. ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :  
Le Recteur de l'Académie de Paris,  
S. CHARLÉTY.

## ABRÉVIATIONS

---

|                                            |                                                                     |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| <i>A. M.</i> .....                         | Bulletin de l'Académie de Médecine de Paris.                        |
| <i>Annales Int. Med.</i>                   | Annales of Internal Medicine.                                       |
| <i>B. K. W.</i> .....                      | Berliner Klinische Wochenschrift.                                   |
| <i>C. R. S. B.</i> .....                   | Comptes Rendus et Mémoires de la Société de Biologie.               |
| <i>D. M. W.</i> .....                      | Deutscher Medizinische Wochenschrift.                               |
| <i>J. A. M. A.</i> .....                   | The Journal of the American Medical Association.                    |
| <i>J. H. H.</i> .....                      | The Bulletin Johns Hopkins Hospital.                                |
| <i>J. I. H.</i> .....                      | Journal of Industrial Hygiene and Abstract of Literature.           |
| <i>Med. del Lavoro</i> .                   | Medicina del Lavoro. Milano.                                        |
| <i>M. K.</i> .....                         | Medizinische Klinik.                                                |
| <i>M. M.</i> .....                         | Le Monde Médical.                                                   |
| <i>M. M. W.</i> .....                      | Münchener Medizinische Wochenschrift.                               |
| <i>N. T. M.</i> .....                      | Nouveau Traité de Médecine [Roger-Widal-Teissier].                  |
| <i>P.</i> .....                            | Pathologica.                                                        |
| <i>P. M.</i> .....                         | La Presse Médicale.                                                 |
| <i>S. F. H.</i> .....                      | Société Française d'Hématologie.                                    |
| <i>S. M. H.</i> .....                      | Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris. |
| <i>S. M. L. F.</i> ....                    | Bulletin de la Société de Médecine Légale de France.                |
| <i>Ther. Gegenw.</i> ..                    | Die Therapie der Gegenwart.                                         |
| <i>W. A.</i> .....                         | Wirchows Archiv.                                                    |
| <i>W. M. W.</i> .....                      | Wiener Medizinische Wochenschrift.                                  |
| <i>W. K. W.</i> .....                      | Wiener Klinische Wochenschrift.                                     |
| <i>Zeitschrift f. d. ges. exper.</i> ..... | Zeitschrift für Gesamte Medizin und experimentelle.                 |
| <i>Z. K. M.</i> .....                      | Zentralblatt für Klinische Medizin.                                 |

(Les ouvrages marqués par \* n'ont pas pu être consultés par l'auteur.)

## BIBLIOGRAPHIE

---

- ACHARD. — *Clinique et Laboratoire*, 20 juin 1923, p. 113.  
— *Clinique médicale de l'Hôpital Beaujon*. Troisième série. Masson, 1927, p. 51.
- ADLER HERZMARK. — *W. M. W.*, t. LXXX, 8 mars 1930, n° 8, p. 368.
- AGASSE-LAFONT. — *Clinique et Laboratoire*, déc. 1933 : Intoxications mortelles par le benzène. Les purpuras toxiques méconnus.  
— *M. M.*, 1<sup>er</sup> juin 1933. Le diagnostic des anémies.  
— *Clinique et Laboratoire*, janv. 1934 : Caractères hématologiques des purpuras toxiques provoqués par le benzène, la benzine ou le benzol.
- ASELLO. — *Med. del Lavoro*, 1925.
- ASKANAZY. — In *Henke-Lubarsch*, Handbuch des Speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, t. I, 2<sup>e</sup> partie
- ASKEY (J. M.). — *California and Western Medicine*, oct. 1928, p. 262-263 : Aplastic anemia due to Benzol poisoning. Report of 2 cases.
- AUBERTIN. — *M. M.*, 15 nov. 1926.
- AUBERTIN et BEAUJARD. — *C. R. S. B.*, 1905, p. 217 : Action des R. X. sur le sang et les organes hématopoïétiques.
- AUBERTIN et DELAMARRE. — *La Médecine*, mars 1921, t. II, n° 6, p. 479-480 : Traitement de la leucémie par le benzol.
- AUBERTIN et LABBÉ (P.). — *S. M. H.*, 28 juillet 1922 : Leucémie et Benzol.
- AUBERTIN et PARVU. — *S. M. H.*, 23 mai 1913, p. 1078.
- BABONNEIX. — *S. M. H.*, 30 mai 1913.

- BACHMAN, EDSTRÖM, GRAHS, HULTGREN, PRICE. — *C. R. S. B.*, 1924, t. 91, p. 1089 : Sur le pourcentage leucocytaire vrai.
- BALTHAZARD. — *N. T. M.*, 1922, Fasc. VI, p. 20.
- BAMESREITER. — *Archiv für Hygiene und Bakteriologie*, 1932, t. 108.
- BATCHELAR. — *American Journal of Hyg.*, mai 1927, p. 276 : Relative toxicity of benzol.
- BÉCLÈRE. — *S. M. H.*, 30 mai 1913.
- BÉNECH. — *C. R. S. B.*, 1878, p. 353 : Action physiologique de la benzine.
- BERNARD (J.). — *S. F. H.*, 5 nov. 1934 : Reproduction expérimentale du syndrome hémorragique aurique.
- BIANCHI. — *P.*, 1914, p. 415.
- *Atti della R. Accademia dei Fisiocritici in Siena*, 1914, vol. VI.
- *Archivio per la Science mediche*, 1915, vol. 39, n° 1.
- *Biologie médicale*, août-septembre 1921, p. 436.
- BICKERT (F. W.). — *Archiv for Hyg.*, 1931, t. 107 : The effect of benzen and Turpentine on the production of immune substances.
- BIEHM (Ludwig). — *M. K.*, 1914, n° 20.
- *Bulletin Médical*, 13 juin 1914.
- BILLINGS. — *J. A. M. A.*, février 1913.
- \*BLOOMFIELD. — *Public Health Rep.*, 20 juillet 1925 : Benzène poisoning.
- BOGY et GUTHRIE. — *J. H. H.*, 1913, t. 24, p. 368 : Benzol, Bence Jones.
- BOHNER, BALBRIDGE et HANSMANN. — *Proc. of the Society for Experimental Biologie and Medicine*, 23 mars 1925.
- *Archives of Pathology and Lab. Med.*, février 1926.
- BONANNO (A. M.). — *P.*, 15 mars 1931, t. 23, p. 159-161 : Leucopénie expérimentale et anaphylaxie.
- BONCHETTI. — *Giornale di Clin. Med.*, 1922, p. 481 (Anémie pernicieuse par le benzol.)

BORDARAMPÉ. — *Progressive Medecine*, déc. 1919, p. 350.

BORDAS. — *S. M. L. F.*, mai 1922, p. 56 : Sur la toxicité du benzène et du benzol.

BORDAS, KOHN-ABREST et CHASSEVANT. — *S. M. L. F.*, juillet 1922, p. 101.

BORGOMANO. — Thèse de Lyon, 1928-1929 : Leucémies et benzène. Contribution à l'étude de l'intoxication benzénique.

\*BORNE. — *Revue d'Hygiène et de Police sanitaire*, 1920, p. 252.

BOULENGER. — Cité par Dumas, in Thèse.

\*BOX-PETRIC-GOWERS. — *British Medical Journal*, 1928.

BRAILLON. — *S. F. H.*, 5 fév. 1934 : Agranulocytose aorique.

BRANDINO. — *Reforma Medica*, 29 mai 1922, p. 506 : Osservazioni istologiche nella intossicazioni acute e croniche da benzolo.

BREWER. — *Journal of Medical Research Boston*, 1916 : The action of benzol, the urinary phenol with special reference to the diphasic leucopenia.

BRINDEAU. — *Annales de Médecine légale*, 1931, p. 95-99 : Deux cas d'anémie grave chez la femme enceinte par intoxication benzolique.

BROCHER (J. E. W.). — *Zentralblatt für Innere Medizin*, 21 déc. 1929, p. 186 (Contribution à l'étude de la panmyélopathie atrophique et de l'intoxication benzolée dans les imprimeries. Recherches hématologiques.)

BRUCKEN. — *D. M. W.*, 24 août 1923, t. 49, n° 34, p. 1120.

BRUGSCH. — *Z. K. M.*, 1929, t. 111, p. 485 : Zur Panmyelophthisie.

CALAMITA. — Cité par Teleky et Weiner.

CAMP-BAUMGARTNER. — *The Journal of experimental Medicine*, 1915, p. 174 : Inflammatory reactions in rabbits with a severe leucopenia.

CAVAGLIANO. — *Med. del Lavoro*, 20 juin 1932, t. 23, p. 238-243 : La riserva alcalina nel benzolismo cronico sperimentale.

- CHALLIER et CHEVALLIER. — *Journal de Médecine de Lyon*, 1924, p. 229 : Le syndrome anémique dans les leucémies.
- CHAMBOVET. — Thèse de Lyon, 1921-1922 : Intoxication par le benzène. Etude toxicologique, clinique et médico-légale.
- *Journal de Médecine de Lyon*, 20 nov. 1922, p. 709 : Les petits signes du benzénisme.
- CHASSEVANT. — *Archives de Pharmacodynamie*, 1899, t. II, p. 235.
- *S. M. L. F.*, 1914, n° 251 : Empoisonnement par les benzines.
- CHASSEVANT et GARNIER. — *C. R. S. B.*, 1903, p. 1255 : Toxicité du benzène et de quelques hydrocarbures aromatiques analogues.
- CLERC. — *In N. T. M.*, 1927, t. 9, p. 225 : Leucocytoses, leucémies.
- COHEN. — *Sang*, 1933, t. 7, n° 9 : Sur la classification de l'agranulocytose.
- COURMONT et ROCHAIX. — *Précis d'Hygiène*, 1921, p. 480 : Hydrocarburisme.
- CRÉMIEU. — *Journal de Médecine de Lyon*, 1924, p. 251 : La forme anémique grave de l'intoxication benzénique.
- \*CURSCHMANN. — *Wierth. F. Off. Gesundheitspflege*, 1911, p. 43.
- CURSCHMANN et GAUPP. — *M. M. W.*, 1905, p. 50 : Uber des Nachweis des Roentgenleukotoxines im Blute bei limphatischen Luekämie.
- DASSEN (R.). — *Semane Medica*, 27 juillet 1933, p. 230-231 : Intoxication benzolica cronica ?
- DAZZI. — *Giornale di clinica Medica (Parma)*, 30 sept. 1921, t. II, fasc. 16.
- *P. M.*, 11 fév. 1922, p. 131 : Mode d'action du benzène sur les éléments du sang.
- DELARUE (R.). — Thèse de Paris, 1919-1920 : De l'intoxication chronique par le benzol.
- DELORE et BORGOMANO. — *Journal de Médecine de Lyon*

20 avril 1928 : Leucémie aiguë au cours de l'intoxication benzénique.

DÉTANG. — Thèse de Lyon, 1922-1923 : Revue générale sur l'empoisonnement par quelques carburants ; le benzol et l'essence de pétrole.

DEUTSCH. — *W. K. W.*, 1913, p. 199 (Traitement de la leucémie par le benzol.)

DIMMEL et PREISZ. — *W. K. W.*, 13 avril 1934, t. 47, n° 15 (Contribution à la clinique et à la thérapeutique de l'agranulocytose).

DOMINICI. — *C. R. S. B.*, 1900, 6 janv., tome 52, p. 13.

— *Archives générales de Médecine*, 1906, p. 641.

DORENDORF. — *Z. K. M.*, 90, t. 43, p. 42 : Benzinvergiftung, als verderbliche Erkrankung.

DORI. — *W. K. W.*, 1913, n° 49, p. 2034 : Stoffwechseluntersuchungen bei einer mit Benzol behandelten chronischen leukämischen Myelose.

DUKE. — *Arch. of I. M.*, janv. 1913, t. II, p. 100-120 : Causes of variation in the platelet count.

DUMAS (Guy) : Thèse de Nancy, 1934 : Les intoxications par les produits benzéniques, benzène, benzols et benzines.

DUSTIN. — *Strasbourg médical*, 20 février 1927 : Etude comparative entre l'action des radiations et l'action des poisons carioclasiques.

DUVOIR. — *S. M. H.*, nov. 1922, n° 33 : A propos des intoxications par le benzène et les benzols.

— *Annales de Médecine Légale*, 1928, p. 453 : Les maladies professionnelles causées par les manipulations des hydrocarbures et de leurs principaux dérivés.

— *M. M.*, juin 1933 : Les maladies et altérations professionnelles du sang.

DYMSHITZ. — *Klin. J. Saratov Univ.*, janv. 1928 : effect of benzol on hematopoietic system.

ENCYCLOPÉDIE D'HYGIÈNE DU TRAVAIL, Bureau international du travail, 1927. Genève, Fasc. 111, benzène.

ESPEUT (G.) et SALINGER. — *D. M. W.*, février 1930, t. 56,

p. 360 : Veränderungen des Blutbildes bei Kraftfahrern (Benzolschädigung.)

FAÛRE-BEAULIEU et LÉVY-BRUHL. — *S. M. H.*, 10 nov. 1922, p. 1466 : Intoxication benzolique professionnelle. Anémie grave avec purpura hémorragique. Syndrome médullaire fruste.

— *S. M. H.*, 24 nov. 1922, p. 1545 : Sur la nature de l'agent toxique en cause dans un cas personnel d'anémie benzolique professionnelle.

— *Annales de Médecine*, 1924, p. 97 : Les altérations sanguines dans l'intoxication benzénique.

FEIL. — *P. M.*, 28 déc. 1932, p. 1973 : Les intoxications professionnelles par la benzine et le benzol.

— *P. M.*, 21 janv. 1933, n° 6 : Le benzolisme professionnel.

FERRATA. — *Emopatie*, 1923. Milano, Napoli.

FIESSINGER (N.) et LAUR (M<sup>me</sup> C. M.). — *S. F. H.*, 5 mai 1934 : La fixation de l'or par les leucocytes granuleux.

FLANDIN et ROBERTI. — *S. M. H.*, 13 janv. 1922, p. 58 : Purpura hémorragique mortel dû à une intoxication professionnelle par les vapeurs de benzol.

FLURY et ZANGGER. — *Lehrbuch der Toxicologie*, éditeur Springer. Berlin, 1928, p. 174.

FONTANA. — *Giornali di clinica medica*, 1921, n° 3.

— *Archives des maladies du cœur et des vaisseaux*, mai 1922, p. 333.

— *Minerva medica*, 21 février 1927.

FRANK. — *B. K. W.*, 1915, p. 961-968 : Aleukie und Thrombopenie.

— P. 1062 : Aplastische Anämie beim Menschen durch benzoldämpfe und Röntgenstrahlen.

— *Handbuch der Krankheiten des Blutes*, éditeur Springer, 1926.

FRIEDLANDER and CORD. — *J. I. H.*, mai 1927, p. 193 : Basophylie material in benzol poisoning.

GABALDA. — Thèse de Paris, 1879 : Etude sur les accidents causés par la benzine.

GALIACY. — Thèse de Bordeaux, 1923-1924 : De l'action du benzène, du thorium et d'un sérum hémolytique.

GERBIS. — *Zentralblatt f. Gew. Hyg.*, Berlin, 1914, p. 41 : Chronische Benzolvergiftungen.

GILBMANN et MOORHEAD. — *Archives des maladies du cœur, des vaisseaux, et du sang*, 1915, p. 501.

GLASER. — *J. H. H.*, janv. 1911, t. 22, p. 8 : Investigation into several cases of poisoning by vapour of benzol.

— *J. Soc. Chem. Indust. London*, 1911, p. 519 : Report of several cases of poisoning by the vapour of benzol.

GOUNELLE et DUMAS (Guy). — *S. F. H., Le Sang*, 1935, n° 2, p. 204 : Manifestations prolongées de l'intoxication benzolique.

GRAHAM. — *J. A. M. A.*, 6 février 1915, p. 505 : A case of splenomyelogenous leukemia treated with benzol.

\*GREENBURG. — *Rep. Public Health Washington*, 1926, t. 46 Benzol poisoning an industrial hazard.

GRONIN. — *Boston Medical and Surgical Journal*, 1924, t. 191.

GUYOT. — *S. M. H.*, 1879.

HADEN. — *J. H. H.*, 1916 : Exhibition of a case of benzine poisoning.

HAJOS. — *Ther. Gegenw.*, 1926 : Behandlung der Anämien mit benzol.

HAMILTON ALICE. — *J. A. M. A.*, 1922, t. 77, p. 627 : The growing menace of benzene poisoning in American industry.

HARRINGTON. — *Boston Medical and Surgical Journal*, 16 août 1917, t. 177, p. 200.

\*HEGLER. — *Arztl. Verein*, 27 nov. 1928 (Intoxication benzolique chronique).

HEIM et AGASSE-LAFONT. — *A. M.*, 28 février 1911, p. 320 : Réactions hématiques du benzénisme professionnel.

HEIM, AGASSE-LAFONT et FEIL. — *P. M.*, 7 juin 1924 : Le benzolisme chronique professionnel dans l'industrie du caoutchouc.

— *A. M.*, 4 juillet 1933, t. 110, p. 31 : Intoxication mortelle ou de gravité variable en série par l'emploi d'un

adhésif solubilisé par le benzène. Indications prophylactiques.

HEINECKE. — *M. M. W.*, 1903, n° 48.

— *M. M. W.*, 1913, n° 48.

HEKTOEN (Ludwig). — *Journal of infectious diseases*, juillet 1916, t. 19.

HULTGREN. — *C. R. S. B.*, 1926, t. 95, p. 1063 : Importance du mode d'introduction du benzol sur les éléments figurés du sang.

— *C. R. S. B.*, 1926, t. 95, p. 1060 : Action du benzol sur la teneur du sang en thrombocytes, leucocytes et érythrocytes.

HUNT et WEISKOTTEN. — *American Journal of Pathology*, mars 1930, p. 175-181 : Value of Arneth count in determining age of neutrophyle (amphophyle) leucocyte (rabbit) action of benzol.

HURWITZ and DRINKLER. — *The Journal of Experimental Medicine*, 1915, t. 21, p. 401-424 : The factors of coagulation in the experimental aplastic anaemia of benzol poisoning.

ISRAEL. — Thèse de Strasbourg, 1934 : Etude clinique et expérimentale des hémopathies benzoliques et d'une aleucie vraie benzostaphylococcique.

— *Strasbourg médical*, 5 sept., 15 oct., 23 oct. 1934.

JAFFÉ (R.). — *M. M. W.*, 1914, n° 4, p. 175 : Uber Benzinvergiftung nach Sektionsergebnissen und Tierversuchen.

JESPERSEN. — *D. M. W.*, 1913, p. 1300 (Traitement de la leucémie par le benzol).

JOACHIMOGLU. — *Biochemische Zeitschrift*, 1915, p. 70 et 90.

JOLLY. — *Traité technique d'Hématologie*, 1923, édit. Maloine, t. II, p. 896 et 995.

JULLIEN et BONN. — *S. M. L. F.*, 1914, p. 89 : Sur un cas d'intoxication mortelle par les vapeurs de benzine.

KIRALYFFY. — *W. K. W.*, 1912, n° 35 (Traitement de la leucémie par le benzol).

— *W. K. W.*, 1913, n° 26, p. 1062 (*id.*).

MAURO. — *Med. del Lavoro* (Milano), 1925, t. 16, p. 168-175 :  
Primi sintomi dell'avelemento da benzole.

Mc CLURE. — *J. A. M. A.*, 9 sept. 1916, t. 67, p. 793 : Perni-  
cious Anemia treated by Splenectomy and systematic,  
often repeated transfusion of blood.

\*Mc CORD (C. M.). — *Warthin ann.*, 1927, p. 39-48 : Industrial  
benzol (benzene) poisoning, presence of immature  
red cells in bloodstream.

MEDA (G.). — *Il Lavoro*, 1922.

MERKLEN (Pr.) et ISRAEL. — *S. F. H.*, 5 mai 1934 et *Le Sang*,  
1934, n° 8, p. 700.

MOORHEAD. — *British Medical Journal*, 26 mars 1915 : Ben-  
zoltherapie in leukamia and lymphosarcoma.

— *Id.* le 16 janv. 1918.

MOSS. — Thèse de Paris, 1920 : Applications thérapeutiques  
du benzol.

MUHLMANN. — *D. M. W.*, 1913, p. 2083 (traitement des leu-  
cémies par le benzol ; insuccès).

MÜLLER. — *Beitrag zur Pathologisches Anatomie und zur  
Allgemeine Pathologie*, 12 mars 1934, t. 86, p. 273-  
286 : Durch Benzol erzeugte Thrombopenie. Ein Bei-  
trag zur Frage der Benzolschädigungen beim Kanin-  
chen.

NAEGELI. — *Blutkrankheiten und Blutdiagnostik*, 1924 (édi-  
teur Springer).

NEUMANN. — *D. M. W.*, 1915, p. 394 : Experimentelles zur  
Wirkung des Benzols.

NEUMANN. — *W. K. W.*, 1913.

NEUMANN ET PABST. — *Association française pour l'avance-  
ment de la Science*, 1883, tome 12, p. 1025.

NEWTON. — *J. A. M. A.*, 24 avril 1920, tome 74, p. 1149-  
1150 : Industrial blood poisoning.

NICK. — Cité par Schneider.

NIKOLAEFF et SCHPARO. — *Zentralblatt für pathologie*, 1928,  
tome 42, p. 557 : Über den Entstehungsmechanismus  
der Leukopenie bei mit Benzol vorbehandelten Tie-  
ren.

- ETTINGER, FIESSINGER (N) et SAUPHAR. — *Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, 1910 : Les anémies et les processus hémolytiques au cours du traitement radiothérapique.
- ETTINGER. — *S. M. L. F.*, 13 mars 1922, tome 19, p. 24 : A propos de deux cas d'intoxication chronique d'origine professionnelle par le benzol.
- OGIER et KOHN-ABREST. — *Chimie Toxicologique*, 1924 (Edit. Doin.).
- ORZECZOWSKI (G.). — *W. A.*, 1929, tome 271, p. 191-193 : Chronische Benzolvergiftung und Knochenmark.
- OSGOOD (E. E.). — *Annales Intern. Medicine*, déc. 1932, tome 6, p. 771-744 : Action of benzol. Roentgen-rays and radium on blood-forming organs.
- PAJAUD. — Thèse de Bordeaux, 1907 : Contribution à l'étude pharmacodynamique et toxicologique des benzines.
- PAPPENHEIM. — *W. K. W.*, 1913, p. 48.
- *Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie*, 1914, tome 15, p. 39.
- PAPPENHEIMER, ALWIN, MORGAN-WANCE. — *Journal of experimental Medicine*, 1<sup>er</sup> janv. 1920, tome 31 : The effect of intravenous injection of dichloroethylsulfide in rabbits. With special reference to its leucotoxic action.
- PEREIRA. — Thèse de Lisbonne : Contribução ao estudo do tratamento das leucemias pelo benzolo.
- PERLÈS (S.). — Thèse de Paris, 1935 : La ponction de la rate.
- PERRIN. — *Journal de Com. Med. prat.*, Paris : Note sur un cas d'empoisonnement par la benzine, suivi de quelques observations sur les effets physiologiques de cette substance.
- *Bulletin de la Société médicale d'Emulation*, Paris, 1867 : Un cas d'intoxication par la benzine et ses effets physiologiques.
- PITTALUCA. — *Enferd. de la Sangre Calpe*, Madrid, 1922.
- POLICARD et BENHEIM. — *Lyon Médical*, 31 août 1924, p. 302 : Documents expérimentaux concernant les variations de la sensibilité à l'action du benzol.

- RAFALSKY. — *D. M. W.*, 29 janvier 1914, p. 247 (Traitement des leucémies par le benzol).
- RAMBOUSEK. — *Concordia*, 1910, n° 21.  
— *Concordia*, 1911, n° 5.  
— *Gewerbliche Vergiftungen* (Edité à Leipzig), 1911, p. 431.
- REYNAL. — *Moniteur des Hôpitaux de Paris*, 1878, t. II, p. 435 : Propriétés thérapeutiques et toxicologiques de la benzine.
- RIVET et GUÉDÉ. — *S. M. H.*, 20 juillet 1928, p. 1234 : Intoxication benzénique mortelle.
- RONCHETTI. — *P.*, 1915, p. 241 : Piastropenia da benzolo.
- ROQUE (G.). — *Journal de Médecine de Lyon*, avril 1922 : Nature et traitement des leucémies chroniques.
- RUSK. — *Univ. Calif. Publications Pathology*, 1914, tome 2, p. 139 : The effect of benzol intoxication and consequent leucopenia on the formation of hemolysines and precipitines.
- SABRAZÈS. — *In Gilbert-Weinberg* : Traité du sang, 1922, p. 253.
- SANGUINETTI. — (Edité par N. Zanichelli, Bologna, 1913).
- SANTESSON. — *Archiv für Hygiene*, 1897, tome 31, p. 336-376 (De l'intoxication chronique par la benzine).  
— *Gazette hebdomadaire de Médecine et Chirurgie*, 26 août 1897.
- SCHNEIDER. — *M. K.*, 25 juillet 1930, tome 26, n° 30.
- SCHULZ. — *Berliner Verein für innere Medizin*, 3 juillet 1922 ; anal. in *D. M. W.*, 3 nov. 1922, p. 1495.
- SCHUSTROWA UND SALISTOWSKAJA. — *Deutsche Archiv für Klinische Medizin*, tome 150, p. 271 : Das blut bei Benzinintoxikation, p. 277. Die Benzinangewohnung.
- SECCHI. — *Riforma Medica*. Napoli, 1914, n° 36, p. 995 : Ricerche ematologiche nella intossicazioni acute e croniche da benzolo.
- SELLING. — *J. H. H.*, 1910, tome 21, p. 53 : A preliminary report of some cases of purpura hemorrhagica due to benzol poisoning.

- *J. H. H.*, 1910 : Benzol as leucotoxine. Studies of the degeneration and regeneration of the blood and hematopoietic organs.
- *Beitrag zur Pathologisches Anatomie*, 1911, tome II, p. 576 : Benzol als Leukotoxine.
- SIMONDS AND JONES. — *Journal of Medical Research*, tome 33 : The effect of injections of benzol upon the formation of antibodies.
- SHUR. — *W. K. W.*, 1913, p. 775 (Traitement de la leucémie par le benzol).
- SILBELBERG. — *W. A.*, 1927, tome 267, p. 483.
- *M. K.*, 27 mai 1927, p. 776.
- SMITH. — *Journal for Industrial Hygiene*, mars 1928, p. 73 : Benzol poisoning.
- SOHN. — *W. K. W.*, 1913, p. 573 (Traitement de la leucémie par le benzol).
- SOUPAULT et FRANÇOIS. — *S. M. H.*, 18 oct. 1901 : Deux cas de polynévrite toxique.
- SPIEGLER. — *W. K. W.*, 16 avril 1914, tome 27, n° 16, p. 458 : Uber Benzolwirkung bei Leukemie.
- STACKELIN. — *Proc. of Royal Society*, 190, tome 73, p. 78 : On the part played by benzen impoisoning by coal gas.
- STARR. — *J. I. H.*, 1922, n° 5.
- STERN. — *W. K. W.*, 1913, 6 mars, n° 10, p. 365 (Traitement de la leucémie par le benzol).
- STORTI. — *Hematologia*, 1933, p. 537-577 : Ghiandole linfatiche ed ematopoiesi. Azione degli estratti totali e dei nucleoproteidi di ghiandola linfatica sulla leucocitosi, sulla formula leucopenia da benzolo.
- *Boll. D. Soc. Med. Chir. Pavia*, 1933, tome 47, 1027-1033.
- SUAREZ. — *Archivos de Cardiologia y hematologia*, mars 1926, p. 110 : Estudio de un caso de eritroleucemia tratado con benzol y rayos X.
- SWEENEY. — *American Journal of Science*, mars 1928, tome 175, p. 317-325 : Chronic aplastic anemia and symptomatic hemorrhagic purpura, probably due to benzol poisoning, case report.

- TELEKY UND WEINER. — *K. W.*, 1924, p. 226 : Über Benzolvergiftung.
- TURK. — *W. K. W.*, 1913, p. 200 (Traitement de la leucémie par le benzol).
- VAQUEZ et YACOEL. — *S. M. H.*, 1918 : Le benzol dans le traitement des leucémies.
- VERCELOTTI. — *Osped. Maggiore*, 30 septembre 1928, tome 16, p. 300-312 : Anemia perniciosa progressiva aplastica con manifestazioni da avvelimento cronico da benzolo, in operata di una fabbrica di impermeabilite.
- VERHOOGEN. — *Société clinique de Bruxelles* : avril 1934 : Anémie du type aplastique et leucopenie extrême au cours d'une intoxication mortelle par le xylol.
- WACHTEL. — *D. M. W.*, 1913, p. 307 (Traitement des leucémies par le benzol).
- WALLBACH. — *Zeitschrift für D. Ges. Exper.*, 1932, tome 82, p. 40-52 : Veränderungen der bakteriellen Leukocytose durch Benzol und durch Thorium.
- WEIL (P.)-EMILE. — *Bulletin Médical*, 29 oct. 1932, n° 44, p. 750 : La leucémie postbenzolique.
- *S. M. H.*, 15 février 1932, p. 193-198 : *id.*
- *Paris Médical*, 1<sup>er</sup> août 1931, p. 102 : Le grand purpura hémorragique d'origine aurique.
- *Paris Médical*, 5 août 1933, p. 112 : Les hémopathies benzoliques.
- WEIL (P.)-EMILE et ISCH-WALL. — *S. M. H.*, 3 nov. 1922, p. 1424-1434 : Anémie aplastique hémorragipare post-arsenobenzolique, guérison par les transfusions sanguines répétées.
- WEIL (P.)-EMILE et POLLET. — *Le sang*, 1927, tome 1<sup>er</sup>, n° 4, p. 307 : Le sol hématique. Considérations générales sur les maladies familiales du sang.
- WEIL (P.)-EMILE et LEHMANN. — *S. F. H.*, 5 juillet 1933, *Le Sang*, 1933, tome 7, p. 865 : Un cas d'anémie grave hyperchrome d'origine benzénique.
- WEIL (P.)-EMILE et BENZAQUEN. — *S. F. H.*, 5 février 1935 et *Le Sang*, 1935, n° 3, p. 328-332 : Anémie grave durable d'origine benzolique.

- WEISSKOTTEN (H. G.), SCHWARTZ AND STEENSLAND. — *Journal of Medical Research-Boston*, 1915, tome 33, p. 127 : The action of the benzol on the significance of myeloid metaplasia of the spleen.
- *Journal of Medical Research*. Boston, 1916, tome 35, p. 63. The action of benzol. The deuterophase of diphasic leucopenia and antigen antibody leucopenia.
- WEISSKOTTEN (H. G.), AND STEENSLAND. — *Journal of Medical Research*, 1917, p. 215 : The action of benzol. Spontaneous infection with special reference to the diphasique leucopenia.
- *Journal of Medical Research*, 1919, tome 39, n° 4, p. 485 : The action of benzol. Diphasic leucopenia as polynuclear amphophyl phenomenon.
- WEISSKOTTEN (H. G.), GILLES, BOGGS AND TEMPLETON. — *Journal of Medical Research*, mai 1920, tome 41.
- WHITE AND GAMON. — *Transactions of Ass. of Amer. Phys.*, 1911, tome 19, p. 3332.
- WINSLOW. — *J. I. H.*, février 1927, p. 61 : Benzol poisoning.
- WILKINSON AND ISRAELS. — *The Lancet*, 18 août 1934, n° 5790 (Le traitement de l'angine agranulocytaire par la pent-nucleotide).
- WINTERNITZ AND HINSCHFELDEN. — *Journal of Medicine*, 1913, tome 17, p. 657 : Studies upon experimental pneumonia in rabbits.
- WORONOW. — *W. A.*, 1929, tome 271 : Über die morphologischen Veränderungen des Blutes und der Bluterzeugenden Organe unter dem Einflusse des Benzols, und dessen Abkommlinge.
- WRIGHT. — *W. A.*, 1906, p. 55.
- YACOEL. — *S. M. H.*, 27 juillet 1917.
- ZANGGER. — *In Mohr-Stackeli : Handbuch D. Innere Medizin*, 1925, Ed. Springer.
- ZENONI. — *Atti della Societa lombarda de Scienze mediche e biologiche*, 12 mai 1922 (Anatomie pathologique des lésions sanguines dues à l'intoxication professionnelle par le benzol).
- ZIEL. — *M. K.*, 1925, p. 95 : Zur Benzolvergiftung.

## ERRATA

---

Courbes Nos 1 et 2 :

*au lieu de* : « extrait hépatique 2 cuillerées à soupe par jour » ;

*lire* : « extrait hépatique injectable 4 cm<sup>3</sup> par jour ».

---



